



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



<https://goo.gl/P5PNws>

Istruzioni per gli Autori

6
2017
VOL. 24

www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



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@pacineditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacineditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Tel. 050 3130239 • acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacineditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacineditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa



www.facebook.com/pacini medicina

www.pacini medicina.it

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

Intervista a ...

A. Lenzi, S. Quintana 3

NAO appropriatezza gestionale

Il progetto NAODIT per l'appropriatezza terapeutica e la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

D. Parretti, G. Medea, A. Medolla, I. Cricelli, C. Cricelli 5

IPP appropriatezza prescrittiva

La deprescrizione degli inibitori di pompa: una pratica necessaria per il medico di medicina generale

L. Petrone, E. Bellini, L. Galvano, S. Giustini 13

Progetto FH Audit

Progetto FH Audit sull'appropriatezza diagnosi e trattamento dell'ipercolesterolemia familiare (FH)

G. Medea, D. Parretti 16

Deterioramento Cognitivo

Il GPCog nel case-finding del deterioramento cognitivo in Medicina Generale: esperienze nella pratica ambulatoriale

A. Pirani, L. Benini, P.L. Codeluppi, C. Ricci, L. Casatta, S. Lovascio, M. Pellegrini, F. Mazzoleni, O. Brignoli 20

Dolore/Terapia Combinata

Terapia farmacologica combinata del dolore: l'asso nella manica del medico di medicina generale

C. Bonezzi, P. Lora Aprile, D. Fornasari 25

Congresso SIMG 2017

..... 33

Vaccinazioni

Vaccinazioni per l'età adulta: ragioni, opportunità e prospettive

A. Rossi, P. Tasegian **video** 43

SPECIALITIES CORNER: Dermatologia

Terapia steroidea topica

E. Fontana, F. Caroppo, A. Peserico 53

SPECIALITIES CORNER: Ipercolesterolemia

Update su ezetimibe: meccanismo d'azione, effetti sull'assetto lipidico e sicurezza

F. Colivicchi 59

SPECIALITIES CORNER: Osteoartrosi

Artrosi del ginocchio: attualità sui trattamenti non farmacologici

R. Terenzi 63

Inserti Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

**Rivista Società Italiana
di Medicina Generale**

Scarica l'App



Prevenzione cardiovascolare nuove carte del rischio: un'esigenza condivisa

13 DICEMBRE 2017

È necessario adeguare gli strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare affinché siano in linea con le attuali esigenze. Per il loro aggiornamento la Medicina Generale, che mette a disposizione le informazioni raccolte nel database Health Search, ha promosso un confronto fra gli addetti ai lavori.

Roma, 13 dicembre 2017 – Verso il superamento delle attuali carte del rischio cardiovascolare? Un'esigenza che nasce dall'emergere di una serie di limitazioni di quelle in uso oltre che dai cambiamenti verificatisi nella popolazione, ma che passa anche attraverso l'evoluzione dell'epidemiologia del rischio cardiovascolare e degli strumenti di prevenzione, che a loro volta si ripercuotono sui costi sociosanitari.

“Le carte del rischio cardiovascolare sono state prodotte ormai molti anni fa quando il profilo del rischio nella popolazione mondiale e in quella italiana era sostanzialmente diverso da quello attuale – spiega Claudio Cricelli, Presidente SIMG – Questi strumenti sono stati estremamente utili: le carte sono state utilizzate innanzitutto dai medici per individuare il rischio nei singoli individui all'interno della popolazione, ma anche per stimolare la cultura del rischio cardiovascolare e per favorire un corretto impiego delle risorse e dei farmaci per la prevenzione cardiovascolare. Naturalmente con il passare del tempo sono invecchiate anche loro: non possiamo dire che siano superate, ma sono sicuramente da rivedere.”

Occasione per un confronto su questi temi è il Congresso “L'evoluzione della prevenzione cardiovascolare nel nuovo millennio: adeguamento degli strumenti per la valutazione del rischio” organizzato a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità, congresso reso possibile grazie al contributo non condizionato di Bayer. “Più che un congresso è una grande consultazione fra addetti ai lavori – prosegue Cricelli – Ci siamo fatti carico di riunire la comunità scientifica del Paese per discutere di questi temi. Si è trattato di met-

tere insieme le competenze specifiche di tutti i protagonisti, quindi non solo i medici di medicina generale, ma anche gli specialisti cardiologi, gli specialisti dell'ipertensione, gli specialisti dell'aterosclerosi, gli specialisti del distretto vascolare”. Ma dove sono “invecchiate” le carte del rischio? Quali sono i loro potenziali limiti? “Il primo è che sono incentrate sul rischio ischemico, escludendo di conseguenza condizioni quali la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco – sottolinea Francesco Lapi, Direttore della Ricerca Health Search, SIMG – Una seconda limitazione è che fanno essenzialmente riferimento alla popolazione italiana degli anni novanta.”

Una popolazione che presenta oggi caratteristiche molto diverse, che col tempo subito dei cambiamenti che non sono stati considerati dalle attuali carte del rischio. Ma c'è anche un altro limite: “Escludono una serie di fattori di rischio la cui importanza è già stata dimostrata in letteratura – aggiunge Lapi – Le carte del rischio attuali hanno pochi parametri che si combinano in base a un modello di stima del rischio caratterizzato da un certo grado di complessità statistica, ma escludono altri parametri altrettanto importanti e questo, data l'odierna presenza di software per alcuni setting specifici, che possono dare automaticamente una stima del rischio, rappresenta una limitazione”.

Fra i parametri non valutati vi sono l'iperuricemia, la familiarità cardiovascolare, la durata della malattia diabetica, i livelli dell'emoglobina glicata e le sue variazioni, la variabilità dell'ipertrigliceridemia e l'uso degli antipsicotici. Si rende quindi necessaria una loro revisione all'interno di uno sforzo coordinato per ottimizzare la prevenzione cardiovascolare che a sua volta si fonda su alcuni aspetti principali.

“Un primo punto nell'evoluzione della prevenzione è relativo all'importanza di estendere nella popolazione la valutazione della classe di rischio cardiovascolare da parte di tutte le figure coinvolte, il medico di

medicina generale, che qui è tenuto a svolgere un ruolo fondamentale per l'utente apparentemente sano, e ovviamente il cardiologo che assume un ruolo da protagonista nel paziente a elevato rischio cardiovascolare, ma anche l'infermiere – spiega Andrea Di Lenarda, Direttore Centro Cardiovascolare dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata (ASUI) di Trieste e Presidente ANMCO – Il secondo aspetto riguarda il trattamento farmacologico.”

Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci sono ancora troppo pochi i pazienti trattati correttamente, una situazione che deve sicuramente essere migliorata. Una conferma viene da una ricerca sulla popolazione friulana. “Dal data warehouse cardiovascolare della Regione Friuli Venezia Giulia abbiamo estratto i dati relativi a poco meno di 100.000 persone a rischio cardiovascolare molto elevato. – ricorda il Presidente ANMCO – Ebbene, in questa popolazione di pazienti le persone in trattamento con statine sono solo il 40% e la percentuale delle persone a target è del 30%.”

C'è molto spazio dunque per intervenire, anche perché la popolazione di pazienti si fa sempre più ampia. Ciò dipende in primo luogo dall'incremento della prevalenza delle malattie cardiovascolari secondario all'invecchiamento della popolazione, ma entrano in gioco anche altri fattori. “Per una serie di ragioni, negli ultimi anni in Italia si sta osservando un anticipo della data di prima insorgenza delle patologie cardiovascolari – dice Vincenzo Atella, Professore Ordinario, Facoltà di Economia – Università di Roma – Se 10 anni fa la prima diagnosi veniva posta in media all'età di 58 – 59 anni, adesso si verifica 4-5 anni prima, a 53-54 anni. Le ragioni di questo fenomeno sono riconducibili essenzialmente al fatto che, in seguito al cambiamento delle linee guida, piuttosto che per la maggiore attenzione per questi temi, i medici diagnosticano prima il problema. Tuttavia vi sono forti indizi, anche se non delle prove

certe, che questo anticipo dipenda anche da un cambiamento dello stato di salute della popolazione.”

Quest'ultimo è riconducibile principalmente al fatto che le nuove generazioni, i quarantenni-cinquantenni di oggi, hanno livelli di obesità e sovrappeso maggiori rispetto a 10 anni fa e che hanno dovuto affrontare la crisi economica dell'ultimo decennio. “Vale la pena sottolineare che le persone in sovrappeso o obese fra i 45 e i 55 anni gravano di più sui costi del Sistema Sanitario rispetto alle persone normopeso della stessa età – aggiunge l'economista – Questo si spiega con il fatto che la presenza di sovrappeso o di obesità determina un anticipo dell'insorgenza delle patologie cardiovascolari.”

Un intervento di prevenzione può dunque riflettersi favorevolmente anche sui costi, intervento che può essere agevolato da un adeguamento degli strumenti a disposizione. Una fonte preziosa di dati utilizzabili per aggiornare le carte del rischio è rappresentata dalla medicina generale. “Grazie al nostro database Health Search potremo provare a sviluppare delle nuove carte del rischio utilizzando i dati della medicina generale che sicuramente copre il bacino di popolazione di maggior interesse, soprattutto in termini numerici – dice Lapi – Se si riuscirà a trovare un accordo con la altre società scientifiche per capire cosa è possibile realizzare col nostro database ci sono le potenzialità per mettere a punto uno strumento nuovo che in qualche modo consentirà di superare le carte del rischio oggi in uso.”

È questo l'auspicio con cui si aprono i lavori. “Ci auguriamo che ne esca un confronto multidisciplinare fra pochi addetti ai lavori, un primo approccio utile a identificare gli strumenti e i metodi migliori – afferma Cricelli – Il vero lavoro, quello della riscrittura delle carte del rischio, che comunque si svolgerà in continuità con le vecchie carte del rischio rispetto alle quali non c'è alcuna frattura, inizierà nel 2018 e dovrebbe durare per tutto il 2018 e il 2019.”

Andrea Lenzi

Professore ordinario di Endocrinologia presso la Sapienza Università di Roma, presiede la Conferenza Nazionale Permanente dei Presidenti dei Corsi di Laurea di Medicina e Chirurgia e la Conferenza dei Referenti delle Scuole di Specializzazione di Area Sanitaria

Simone Quintana

Medico neodiplomato del Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale dell'Emilia Romagna, Socio SIMG della sezione di Modena

34° Congresso SIMG: Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale o Scuola di Specializzazione in Medicina Generale e Cure Primarie?

La Medicina Generale è una professione ambita dai giovani colleghi?

Lenzi: guardi, voglio rispondere in modo diretto. Mi addolora quando alcuni miei amici avvocati, architetti, magistrati mi dicono "purtroppo mio figlio non è entrato in specialità, farà Medicina Generale (MG)". Questa scarsa considerazione della MG è antistorica, anti-scientifica, anti-sociale, anti-programmazione sanitaria, anti-Servizio Sanitario Nazionale, anti-tutto. Noi sappiamo che la MG è la prima linea di terapia del territorio; nel mondo moderno il medico di medicina generale (MMG) è il playmaker della pallacanestro, sta con le spalle girate al cesto e passa la palla agli altri al momento giusto e quando è il suo momento si gira e fa canestro.

Quintana: credo che la professione sia ambita dai giovani colleghi, per la natura unica del rapporto fra medico e paziente e per la possibilità di sviluppare doti manageriali non indifferenti, ma ci sono alcune considerazioni che vanno fatte. Il corso di formazione attuale soffre di un tasso di abbandono abbastanza rilevante, circa del 10-20% dalle ultime rilevazioni. Il dato è in contrasto all'alto numero dei colleghi che ogni anno si cimentano nella prova di ammissione; ad esempio in Emilia Romagna per 80 posti quest'anno hanno

concorso più di 900 medici. Per essere sintetici, credo che la partecipazione alle scuole di specializzazione universitaria sia più ambita rispetto alla partecipazione al corso di formazione specifica in MG, per aspetti di natura meramente contrattuali. Infatti, è bene puntualizzare come durante il triennio si percepisca una borsa di studio che al netto delle spese da sostenere per partecipare al corso stesso (ordine, assicurazioni, auto, ecc.) si aggira attorno agli 800 € mensili; in più c'è una scarsa tutela della maternità e della malattia.

Qualora venisse istituita la scuola di specializzazione universitaria in MG quali considerazioni e quali ostacoli sarebbero da affrontare?

Lenzi: questo ipotetico scenario in realtà ha già avuto modo di realizzarsi, seppur in forma embrionale, durante l'ultima riforma delle scuole di specializzazioni mediche quando è stata inserita, anche grazie al mio contributo, la specializzazione in Medicina di Comunità e delle Cure Primarie, dove il riferimento alle cure primarie è proprio rivolto al mondo della MG. È capitato inoltre che alcuni atti parlamentari, anche recenti, siano stati preceduti da studi che hanno analizzato le condizioni per sancire, da un punto di vista normativo, questa transizione. Posso affermare di aver partecipato a una miriade di commissioni

sul tema e mi sento di riportare che sono sempre state caratterizzate da una certa diffidenza reciproca fra il mondo accademico e quello della MG. Ci tengo dunque a fugare ogni dubbio sottolineando come l'università non abbia nessuna intenzione di "rubare" la formazione della MG ad altri: non ne ha tempo, non ne ha voglia e non è lo scopo del gioco.

Quintana: personalmente credo che il mondo accademico possa dare molto alla MG e viceversa. L'impianto universitario potrebbe sanare le consistenti difformità che insistono fra le diverse edizioni regionali del corso di formazione specifica in MG, potrebbe agevolare la ricerca in MG coinvolgendo anche i futuribili specializzandi, potrebbe permettere una collaborazione stretta con altre scuole di specializzazione, per colmare la distanza culturale fra ospedale e territorio. Il mondo accademico, dall'altro lato, potrebbe trarre giovamento dal confrontarsi con il tipico approccio per problemi della MG, sostanzialmente diverso dall'approccio per patologie, e potrebbe inoltre avere modo di collaborare più sinergicamente con le Aziende Sanitarie Locali della zona. Insomma, vantaggi da ambo i lati. Gli ostacoli penso che si debbano ricercare innanzitutto nell'assenza di un interlocutore politico interessato e competente per affrontare globalmente i problemi che ho citato fra le righe.

Rendiamo lo scenario un poco più reale: quali passi sarebbero da intraprendere per rendere operativa la scuola di specializzazione anche per la MG, quale organizzazione e quale configurazione della docenza avrebbe?

Lenzi: se lo scopo del gioco è quello di far diventare la formazione in MG un titolo universitario, con uniformità a livello di tutto il territorio, dove si inserisce una valutazione e una pesatura della formazione con il sistema dei crediti sia nel percorso di laurea che nei successivi anni di specialità, io ci sto. Operativamente ritengo poi che una componente di docenza, anche maggioritaria, debba essere affidata alla MG. Voglio fare un paragone che spero non desti fastidi, nel corso di laurea in infermieristica insegnano per il 70% gli infermieri e per il 30% professori universitari senza che vi siano problemi di alcun tipo. Il mio ruolo tecnico e non politico mi permette di dire che la transizione in scuola di specializzazione universitaria, da un punto di vista normativo, non sarebbe nemmeno difficoltosa, anzi. Ribadisco, inoltre, che nessuno in ambito universitario ha né la forza né la voglia sufficienti per gestire da

solo il percorso di formazione della MG. Se poi il problema economico dovesse trovare un sostegno da parte dell'ENPAM per il finanziamento dei contratti di specializzazione, la strada sarebbe ancora più facile.

Quintana: una casa si costruisce dalle fondamenta, così un percorso di specializzazione post laurea deve necessariamente prevedere un corso, con esame, nel corso di laurea. Il più importante passo è l'istituzione di un settore scientifico disciplinare dedicato alla MG, a cui vanno assegnati un congruo numero di crediti da inserire in uno degli ultimi tre anni del corso di laurea. Contestualmente si dovrebbe istituire in ogni ateneo la scuola di specializzazione che rispetti i contenuti minimi indicati dalla attuale normativa europea, che trae le sue origini dalla 93/16. Penso a un corso di quattro anni dove vi sia modo di apprendere la disciplina della MG fra strutture tipicamente ospedaliere (dipartimento emergenza urgenza, medicina interna, ostetricia e ginecologia) e strutture tipicamente territoriali (AFT e UCCP della MG, pediatria di libera scelta, dipartimenti di cure primarie nelle ASL). La cornice economico contrattuale per lo specializzando

di MG dovrebbe essere l'attuale contratto formazione-lavoro vigente per gli specializzandi, che almeno prevede una tutela dignitosa per malattia e gravidanza. Per quanto riguarda la docenza ritengo che l'insegnamento non può essere la terza o la quarta o la quinta attività extra clinica del MMG. Chi vuole intraprendere una carriera anche accademica, oltre che clinica, dovrebbe innanzitutto trovare questa possibilità nel suo contratto di lavoro, l'ACN (riduzione del massimale e possibilità di avere una parte di remunerazione dalla convenzione con l'Università?). Poi dovrebbe naturalmente mettersi nell'ottica di concorrere a tale incarico confrontandosi con logiche puramente accademiche: pubblicazioni, titoli e attività di docenza. Per questo sarebbe opportuno valorizzare le esperienze condotte fino a oggi con un congruo riconoscimento in senso accademico. Sono certo che vada superata la logica della nomina regionale che caratterizza gli attuali comitati tecnico scientifici dei corsi di formazione specifica in MG e che vada trovata una soluzione strutturale alternativa all'attuale docenza a contratto in ambito universitario.

Il progetto NAODIT per l'appropriatezza terapeutica e la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Damiano Parretti¹, Gerardo Medea², Alessandra Medolla³, Iacopo Cricelli⁴, Claudio Cricelli⁵

¹ Responsabile Nazionale Macro Area Cronicità SIMG; ² Responsabile Nazionale Macro Area Prevenzione SIMG;

³ Medico di Medicina Generale, SIMG Umbria; ⁴ CEO & Founder, Genomedics; ⁵ Presidente SIMG

Introduzione e razionale scientifico

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) nella popolazione italiana è di circa il 2%; ogni medico di medicina generale (MMG) massimalista deve gestire mediamente 30 pazienti con FA. Nello studio ISAF (*Italian Survey of Atrial Fibrillation*)¹, condotto nel 2011 dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e dall'Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), che ha coinvolto 233 MMG equamente distribuiti nelle varie parti d'Italia, la FA è presente nel 2,04 delle persone con età ≥ 15 anni, con una distribuzione differenziata a seconda delle diverse fasce di età (Fig. 1).

In questa popolazione di pazienti, l'incidenza annuale di "stroke" è del 4,5% nei non trattati, del 3,3% nei trattati con acido acetilsalicilico (ASA), del 2,4% nei trattati con ASA + clopidogrel, dell'1,5% nei trattati con terapia anticoagulante orale (TAO)^{2,3}.

Il rischio di ictus nei soggetti con FA [e la relativa necessità o meno di una terapia anticoagulante con TAO o NAO (nuovi anti-coagulanti orali)] si calcola con lo score CHA₂-DS₂-VASc⁴, in base al quale l'alto rischio è determinato da un punteggio ≥ 2 , ma la terapia è necessaria già con un punteggio ≥ 1 (Tabb. I, II).

Per l'individuazione della classe di farmaci, riportiamo le raccomandazioni delle linee guida europee 2016 sul management della FA⁵, che riportiamo nella Tabella II.

Il trattamento con TAO ha un NNT (*Number*

Needed to Treat) di 37 in prevenzione primaria e di 12 in prevenzione secondaria. Consideriamo quindi che trattare con ASA un paziente con FA significa risparmiare circa 1,2 stroke/anno ogni 100 pazienti, e che trattare con TAO un paziente con FA significa risparmiare 3 stroke/anno ogni 100 pazienti. Sappiamo anche che almeno la metà dei pazienti con FA è in terapia con ASA anziché con TAO, e questo determina un maggior rischio di "stroke" quantificabile in 1,8 eventi/anno ogni 100 pazienti.

Un altro aspetto riguarda, per i pazienti già in TAO, i diversi tipi di trattamento e le dif-

ferenze in efficacia e sicurezza tra i pazienti in terapia con VKA (antagonisti della vitamina K) e i NAO.

I trial clinici che hanno confrontato i trattamenti dei NAO vs warfarin sono il RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*)⁶, il ROCKET AF (*Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*)⁷, l'ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and*

FIGURA 1.

Prevalenza della FA in Italia dallo studio ISAF 2011 (da Zoni-Berisso et al., 2013, mod.)¹.

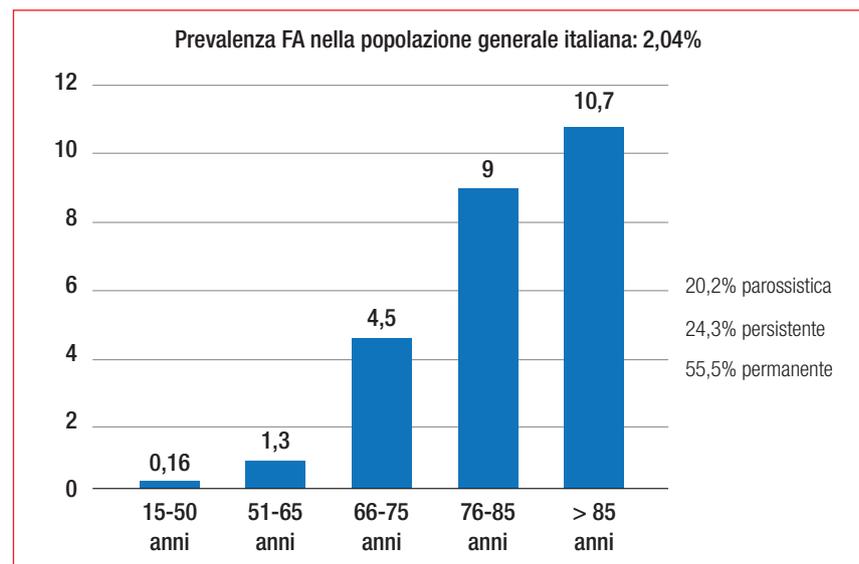


TABELLA I.

Score CHA_2DS_2-VASc per il calcolo del rischio di ictus nei soggetti con FA (da Lip e Halperin, 2010, mod.)⁴.

The CHA_2DS_2-VASc Score Score Rischio Stroke per FA	
	Peso (punti)
Insufficienza cardiaca congestizia o LVEF \leq 35%	1
Iperensione	1
Età > 75 anni	2
Diabete mellito	1
Ictus/attacco ischemico transitorio/embolismo sistemico	2
Malattia vascolare (MI/PAD/placca aortica)	1
Età 65-74 anni	1
Sesso (femminile)	1

Rischio moderato-alto: \geq 2; rischio basso: 0-1. PAD: malattia arteriosa periferica; MI: infarto miocardico.

TABELLA II.

Raccomandazioni per la prevenzione dello stroke nel paziente con FA (da Linee Guida Europee per il Management della fibrillazione atriale, 2016, mod.)⁵.

Raccomandazioni	Classe	Livello
Quando si inizia una TAO in un paziente con FA eleggibile a NAO, viene raccomandato un NAO in preferenza a un AVK	I	A
Per i pazienti già in trattamento con AVK, deve essere considerato un passaggio a trattamento con NAO se il TTR non è ben controllato nonostante una buona aderenza, o secondo la preferenza del paziente, escludendo i pazienti con controindicazioni a NAO	IIb	A
La monoterapia antiaggregante piastrinica non è raccomandata per la prevenzione di stroke nei pazienti con FA	III	A

TAO: terapia anticoagulante orale; FA: fibrillazione atriale; NAO: nuovi anticoagulanti orali; AVK: antagonista della vitamina K; TTR: tempo trascorso in range.

TABELLA III.

Calcolo del rischio emorragico con lo Score HAS-BLED.

HAS-BLED Score Risk Score per emorragie in pazienti in terapia anticoagulante con FA	
	Peso (punti)
Iperensione (pressione arteriosa sistolica > 160 mmHg)	1
Disfunzione renale e/o epatica	1-2
Stroke	1
Sanguinamento o anemia	1
INR labile (TTR < 60%)	1
Età > 75 anni	1
Età 65-74 anni	1
Farmaci (antiaggreganti, FANS) o alcol	1-2

Rischio alto (> 4%/anno): \geq 4. Rischio moderato (2-4%/anno): 2-3. Rischio basso (< 2%/anno): 0-1.

TTR: tempo trascorso in range; INR: *International Normalized Ratio*; FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)⁸, l'*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation* (ENGAGE AF)⁹. Tutti hanno tutti evidenziato, pur se con qualche differenza nelle caratteristiche delle popolazioni osservate e nel raggiungimento degli endpoint per ictus e embolismo sistemico, un'efficacia almeno non inferiore agli antagonisti della vitamina K, unita a una maggior sicurezza in riferimento all'incidenza di eventi emorragici maggiori.

Per questo motivo si può affermare che, soprattutto nei pazienti che presentano i criteri di rimborsabilità AIFA e non presentano controindicazioni specifiche, essenzialmente rappresentate dalla presenza di FA valvolare o da un FG < 30 ml/min, dovrebbe essere intrapresa una terapia con un NAO. Inoltre, il costo lievemente superiore della terapia con NAO è ampiamente controbilanciato dai minori costi derivanti dalla notevole riduzione dell'incidenza di eventi.

Attualmente in Italia i NAO prescrivibili sono apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, che possono essere prescritti in presenza di una delle seguenti indicazioni cliniche:

- **rivaroxaban, edoxaban e apixaban:** prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FA non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia (per apixaban insufficienza cardiaca sintomatica classe NYHA \geq II), ipertensione, età \geq 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio;
- **dabigatran etexilato:** prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FA non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:
 - precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES);
 - frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%;
 - insufficienza cardiaca sintomatica, \geq Classe 2 della classificazione della *New York Heart Association* (NYHA);
 - età \geq 75 anni;
 - età \geq 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

Tuttavia secondo l'AIFA (www.aifa.gov.it/content/agenzia-italiana-del-farmaco) per la

FIGURA 2.

Le parole chiave su cui ruota un audit sono riportate, per quanto attiene il loro significato, nel Box 1. Il NAODIT è stato costruito sullo sviluppo di questi punti: ambito, criterio, indicatori, standard.



Box 1

- L'ambito è il tema/argomento su cui si vuole misurare una performance
- Il criterio è la dichiarazione di ciò che dovrebbe succedere
- L'osservazione della pratica si ottiene con l'inserimento di indicatori: misura che serve per descrivere un fenomeno, espressa in percentuale
- Il confronto dei risultati espressi dagli indicatori viene effettuato con standard di riferimento, che è la soglia di accettabilità dell'indicatore

rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è necessaria la contemporanea presenza di uno dei seguenti criteri (e la compilazione di un piano terapeutico da parte del centro specialistico autorizzato):

1. $CHA_2-DS_2-VASc \geq 1$ unitamente a $HASBLED \geq 4$ (vedi Tabella III per apixaban, dabigatran, edoxaban);
2. $CHA_2-DS_2-VASc > 3$ unitamente a $HASBLED \geq 4$ per rivaroxaban;
3. tempo trascorso in range (TTR) < 60% per rivaroxaban;
4. TTR < 70% per apixaban e dabigatran, edoxaban;
5. difficoltà logistiche o organizzative per l'effettuazione di INR (*International Normalized Ratio* o Rapporto Internazionale Normalizzato);
6. procedura di cardioversione (trattamento da iniziare 4 ore prima della procedura) per rivaroxaban.

Data l'importanza di una buona gestione della profilassi antitromboembolica, la SIMG ha ritenuto di intraprendere un progetto di audit per migliorare l'appropriatezza gestionale nei pazienti con FA non valvolare.

Perché un audit?

Per gli aspetti fortemente operativi della gestione del paziente con FA che necessita di profilassi anticoagulante, la costruzione di un audit sul tema è stato ritenuto di particolare pertinenza.

Riprendendo una definizione dal *British Government* 1996, per audit s'intende un'iniziativa condotta da professionisti che cerca di migliorare la qualità e gli esiti dell'assistenza attraverso una revisione tra pari, strutturata, per mezzo della quale i professionisti esaminano la propria attività e la modificano se necessario.

L'audit ci dà un metodo per riflettere in maniera sistematica sulla nostra pratica e sui nostri processi e per rivederli, in caso di criticità.

Abbiamo così costruito un percorso che comprendesse tutti gli step del ciclo dell'audit, come evidenziato nella Figura 2.

La rilevanza di questo problema è determinata da:

- gli alti volumi (numerosità dei pazienti coinvolti);
- gli alti costi per "stroke" cardio-embolici ed emorragie maggiori, tra cui emorragia cerebrale;
- la rilevante rischiosità e complessità clinica;
- l'alto contenuto innovativo di un buon management.

Materiali e metodi

Obiettivo complessivo

Rivalutare la coerenza del trattamento farmacologico per rischio cardio-embolico in tutti i pazienti con FANV (FA non-

valvolare) ed effettuare le opportune correzioni, in caso di criticità.

Obiettivi specifici

1. Rivalutare retrospettivamente il rischio cardio-embolico con CHA_2-DS_2-VASc ed emorragico con HAS-BLED in tutti i pazienti con FA non valvolare.
2. Identificare i pazienti con FA non valvolare che in base ai criteri di rimborsabilità possono essere trattati con NAO, considerando che un criterio è oggettivabile (CHA_2-DS_2-VASc ed emorragico con HAS-BLED), la variabilità del INR non sempre è disponibile e i problemi logistici non hanno criteri identificativi certi e definiti.
3. Effettuare mediante il richiamo attivo dei pazienti (o per contatto opportunistico) le opportune modifiche della terapia antitrombotica per tutti i pazienti con FA.

Al progetto hanno partecipato **330 MMG della SIMG, suddivisi in 20 centri distribuiti nel territorio nazionale**. All'inizio del progetto è stato effettuato a Firenze, sede SIMG, un corso di formazione sull'appropriatezza gestione della FANV in Medicina Generale (MG), rivolto ai 20 responsabili dei gruppi locali, che a cascata hanno riproposto la formazione acquisita ai gruppi periferici partecipanti.

Ogni MMG partecipante al progetto è stato fornito di un software (MilleGPG®) collegato al database della cartella clinica Millewin®, in grado di analizzare in tempo reale i dati clinici dei pazienti con FA, ricavandone 14 indicatori (Fig. 3) circa la prevalenza del problema (indicatore A001); le classi di rischio per ictus e la relativa appropriata

FIGURA 3.

Indicatori di progetto NAODIT inseriti nel programma MilleGPG.

CODICE	INDICATORE
AO01	Prevalenza di Fibrillazione Atriale (FA)
AO02	FA e Classe di Rischio 0 (CHA2DS2-VASC) non in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti (TERAPIA APPROPRIATA)
AO03	FA e Classe di Rischio 1 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti (TERAPIA APPROPRIATA)
AO04	FA e Classe di Rischio ≥ 2 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO (TERAPIA APPROPRIATA)
AO05	FA in TERAPIA APPROPRIATA
AO06	FA e Classe di Rischio 0 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti senza co-patologie che ne giustifichino la prescrizione (TERAPIA INAPPROPRIATA)
AO07	FA e Classe di Rischio ≥ 2 (CHA2DS2-VASC) non in terapia con TAO-NAO (TERAPIA INAPPROPRIATA)
AO08	FA in terapia con TAO (senza NAO) con elevato rischio emorragico (HAS-BLED) ≥ 4 (TERAPIA INAPPROPRIATA)
AO09	FA ed eleggibili al trattamento con NAO
AO10	FA ed eleggibili al trattamento con NAO in terapia con TAO
AO11	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per dabigatran e apixaban)
AO12	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per rivaroxaban)
AO13	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per dabigatran e apixaban) in terapia con TAO
AO14	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per rivaroxaban) in terapia con TAO

terapia farmacologica in atto (indicatori AO02-3-4-5); i soggetti trattati in modo inappropriato secondo la classe di rischio (indicatori AO06-7-8); i soggetti eleggibili al trattamento con NAO (nel loro complesso = AO09, già in terapia con TAO = AO10, o per le 3 molecole disponibili dabigatran, rivaroxaban e apixaban in base ai criteri di rimborsabilità così come definiti dall'AlFA = AO11-12-13-14).

Ciascun MMG ha avuto la possibilità, mediante i sopradescritti indicatori, di monitorare per un anno le modalità di gestione della terapia anticoagulante dei propri pazienti con FA, avendo ricevuto, durante il corso di formazione, precise indicazioni circa la necessità di applicare le raccomandazioni terapeutiche derivanti dalle linee guida internazionali e, relativamente ai NAO, i criteri per la prescrizione e la rim-

borsabilità da parte del SSN secondo AIFA.

Le procedure di audit richiedevano di controllare, per ciascun paziente con FA, la corretta attribuzione del rischio di ictus (secondo lo score CHA₂-DS₂-VASc), la conseguente appropriata terapia, incluso la possibilità di un eventuale inizio o passaggio a un trattamento con un NAO se prescrivibile e/o rimborsabile dal SSN, inviando in tal caso il paziente al centro cardiologico di competenza.

Per i pazienti per i quali si fossero riscontrate delle anomalie gestionali, il MMG doveva provvedere a operare gli opportuni aggiustamenti terapeutici in maniera opportunistica (al primo contatto utile col paziente) o mediante richiamo attivo dello stesso.

In tutte queste procedure il MMG è stato pure supportato da opportuni messaggi/avvisi/calcolatori automatici disponibili

direttamente nella cartella clinica Millewin®, mediante un add-on collegato alla stessa (Mille-DSS®) circa la classe di rischio per ictus, la terapia appropriata o meno con TAO/NAO. I messaggi comparivano in tempo reale all'apertura della cartella clinica del paziente fornendo al medico la possibilità di analisi e di intervento direttamente durante la visita (Fig. 4).

Il MilleGPG dava anche la possibilità al singolo MMG di confrontare i dati personali, con quelli del proprio gruppo locale e con quelli delle altre 19 province partecipanti al progetto di audit (Fig. 5), traendone positivi stimoli di miglioramento e di crescita professionale.

È importante sottolineare che trattandosi di un progetto di audit clinico, tutte queste procedure si sono svolte in condizioni di "usual care". Tutti gli interventi infatti si sarebbero dovuti attuare anche se il MMG non fosse stato coinvolto nel nostro progetto, che tuttavia ha facilitato e accelerato l'appropriato approccio al problema.

Allo start up (T0) è stata fatta una rilevazione basale dei dati inseriti negli indicatori (fase retrospettiva), poi riverificati e controllati sia a 6 mesi (T1) che a 12 mesi (T12 = fase prospettica).

Un report con un'analisi complessiva dei dati e alcune prime valutazioni è stato prodotto e inviato a tutti i partecipanti al progetto di audit a T6 e a T12.

Risultati

Nella Figura 6 sono riportati i risultati relativi ai 14 indicatori selezionati e i risultati di tutti i MMG partecipanti ai tempi T0-T6 e T12.

La prevalenza della FA è aumentata da T0 a T12 dal 2,80 al 2,91% (n = 9561 su 331.530 soggetti > 14 anni), un dato di quasi un punto percentuale più alto rispetto a quello noto in Italia (Fig. 7).

Relativamente ai 4 indicatori sull'appropriata terapia antiaggregante (AO02-3-4-5), la percentuale di soggetti con FA di classe di rischio 0 correttamente non trattati con TAO/NAO, è leggermente scesa dal 67,05 al 66,38%. I soggetti di classe 1 (trattabili con TAO-NAO o antiaggreganti) è scesa dal 55,41 al 51,81%, probabilmente perché una quota parte dei trattati con antiaggreganti è stata avviata alla terapia con TAO-NAO. Infatti, i soggetti di classe di rischio più alto ≥ 2 (da trattare obbligatoriamente

FIGURA 4.

Nella sezione in basso è visibile l'add-on Mille-DSS con i messaggi di supporto clinico-gestionale.

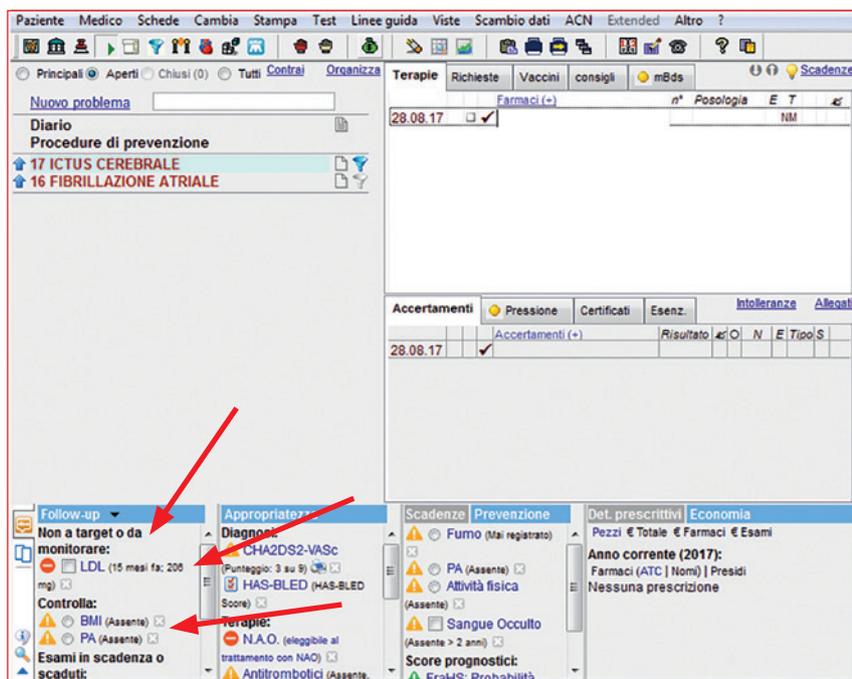


FIGURA 5.

Esempio di audit tra gruppi provinciali del progetto NAODIT.

CODICE	INDICATORE	MEDIA	TOTALE	ALESSANDRIA	ASCOLI PICENO	BARI
A001	Prevalenza di Fibrillazione Atriale (FA)	2,96%	2,96% (10202 / 345532)	3,00% (626 / 20838)	3,33% (341 / 10245)	2,64% (494 / 18689)
A002	FA e Classe di Rischio 0 (CHA2DS2-VASC) non in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti (TERAPIA APPROPRIATA)	69,98%	68,85% (202 / 300)	57,14% (12 / 21)	76,92% (10 / 13)	61,11% (11 / 18)
A003	FA e Classe di Rischio 1 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti (TERAPIA APPROPRIATA)	49,15%	51,07% (382 / 748)	62,90% (39 / 62)	37,50% (9 / 24)	76,92% (40 / 52)
A004	FA e Classe di Rischio >=2 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO (TERAPIA APPROPRIATA)	55,32%	56,37% (5157 / 9148)	55,43% (301 / 543)	44,74% (136 / 304)	61,32% (200 / 424)
A005	FA in TERAPIA APPROPRIATA	55,47%	56,43% (5791 / 10232)	56,23% (352 / 628)	45,45% (155 / 341)	62,96% (311 / 494)

mente con anticoagulanti) è aumentata dal 54,61 al 57,03%. Pertanto, il totale dei soggetti adeguatamente trattati coi relativi farmaci (indicatore A005) è aumentato di quasi 2 punti percentuale (dal 55,12 al 56,99%). Per quanto attiene viceversa gli indicatori di inappropriata terapia, la percentuale di soggetti di classe di rischio 0, per i quali il trattamento con TAO-NAO non è opportuno, si è mantenuta stabile passando dal 27,4 al 27,5%. La percentuale di pazienti (indicatore A007), invece, che prima non

erano in trattamento con TAO-NAO pur essendo ad alto rischio di ictus (classe CHA₂-DS₂-VASC di rischio ≥ 2) è scesa dal 45,5 al 43%. Un po' inatteso rispetto agli obiettivi del nostro progetto è, invece, il risultato dell'indicatore A008, per cui la percentuale di pazienti ad alto rischio emorragico secondo lo score HASBLED e in terapia con TAO (e non in TAO) è aumentata dallo 0,38 all'1,58%. L'indicatore relativo al sottogruppo di pazienti con FA non valvolare eleggibili al

trattamento con NAO (A009) mostra un lieve aumento percentuale (82,7% -> 83%), come pure l'indicatore (A010) dei soggetti con FA in terapia con TAO, ma eleggibili al trattamento con NAO, che passa dal 90,1 al 91,4%.

Lo stesso andamento in lieve crescita si può osservare anche per tutti e 4 gli indicatori relativi ai sottogruppi di soggetti che rientrano nei criteri di rimborsabilità per i 3 farmaci NAO (apixaban, dabigatran e rivaroxaban), che rispettivamente mostrano un aumento dallo 0,31 all'1,35% per apixaban e dabigatran (e per quelli già in TAO, dallo 0,36 all'1,64%) e dallo 0,31 all'1,31% per rivaroxaban (e per quelli già in TAO, dallo 0,36 all'1,58%).

Discussione

La prevalenza finale della FANV nella popolazione del gruppo di MMG partecipanti al progetto è dello 2,91%, superiore all'atteso. Infatti, la prevalenza di FA nello studio ISAF era di 2,04%. Questo sicuramente perché il progetto ha sviluppato una maggiore attenzione verso il "problema FA", sia dal punto di vista diagnostico (emersione di casi non diagnosticati), sia dal punto di vista della registrazione del problema nella cartella clinica.

I risultati ottenuti con gli indicatori di appropriatezza terapeutica (A004-05) sono in linea con gli obiettivi attesi dal progetto di audit. È vero che si tratta per tutti gli indicatori di variazioni non eclatanti, ma bisogna in linea generale considerare che il progetto ha avuto una breve durata (1 anno) e che tutti i percorsi di audit, per esperienza comune, si completano "lentamente", poiché richiedono processi di adattamento lunghi, a causa del particolare setting della MG, dove i casi sono numerosi e il medico agisce, senza supporti, con interventi quasi sempre di tipo opportunistico.

L'indicatore con i risultati più significativi è stato l'**A004**, che correla la presenza di un rischio tromboembolico (espresso con algoritmo CHA₂-DS₂-VASC) ≥ 2 e la necessità di assumere una TAO con AVK o con NAO. Esso esprime quindi l'appropriatezza gestionale di questa categoria di soggetti. Si è registrato in questo caso un incremento di circa 3 punti passando dal 54,61 al 57,03% (Fig. 8), come per l'indi-

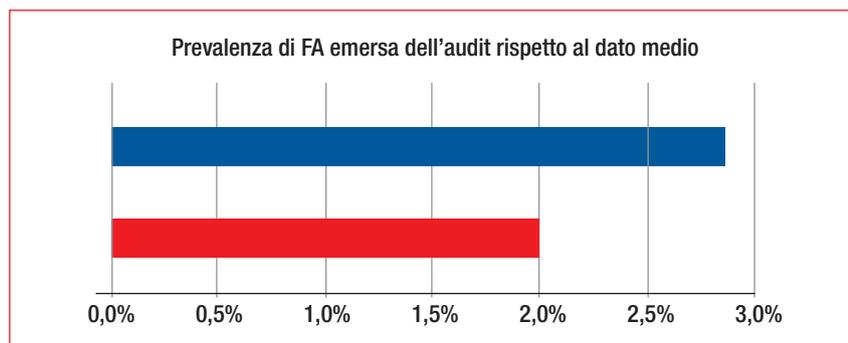
FIGURA 6.

Risultati relativi ai 14 indicatori selezionati e i risultati di tutti i MMG partecipanti ai tempi T0-T6 e T12.

CODICE	INDICATORE	GRAFICO	T0 Basale	T1 Fino al 30/06/2015	T2 Dal 01/07/2016
AO01	Prevalenza di Fibrillazione Atriale (FA)	visualizza	2,80% (12105 / 432036)	2,83% (12227 / 432373)	2,91% (9951 / 331530)
AO02	FA e Classe di Rischio 0 (CHA2DS2-VASC) non in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti (TERAPIA APPROPRIATA)	visualizza	67,05% (291 / 434)	68,46% (306 / 447)	66,38% (231 / 348)
AO03	FA e Classe di Rischio 1 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti (TERAPIA APPROPRIATA)	visualizza	55,41% (522 / 942)	53,44% (497 / 930)	51,81% (457 / 882)
AO04	FA e Classe di Rischio >=2 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO (TERAPIA APPROPRIATA)	visualizza	54,61% (5859 / 10729)	56,05% (6081 / 10850)	57,03% (4918 / 8624)
AO05	FA in TERAPIA APPROPRIATA	visualizza	55,12% (6072 / 12106)	56,30% (6884 / 12227)	56,99% (5506 / 9661)
AO06	FA e Classe di Rischio 0 (CHA2DS2-VASC) in terapia con TAO-NAO o Antiaggreganti senza co-patologie che ne giustifichino la prescrizione (TERAPIA INAPPROPRIATA)	visualizza	27,42% (119 / 434)	26,40% (118 / 447)	27,59% (95 / 348)
AO07	FA e Classe di Rischio >=2 (CHA2DS2-VASC) non in terapia con TAO-NAO (TERAPIA INAPPROPRIATA)	visualizza	45,50% (4882 / 10729)	44,01% (4775 / 10850)	43,04% (3712 / 8624)
AO08	FA in terapia con TAO (senza NAO) con elevato rischio emorragico (HAS-BLED) >=4 (TERAPIA INAPPROPRIATA)	visualizza	0,38% (17 / 4511)	1,17% (49 / 4195)	1,58% (48 / 3031)
AO09	FA ed eleggibili al trattamento con NAO	visualizza	82,71% (8571 / 10363)	82,72% (8239 / 9950)	83,02% (8239 / 7479)
AO10	FA ed eleggibili al trattamento con NAO in terapia con TAO	visualizza	90,14% (4085 / 4511)	90,82% (3910 / 4195)	91,45% (2772 / 3031)
AO11	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per dabigatran e apixaban)	visualizza	0,31% (38 / 12106)	1,03% (122 / 12227)	1,35% (127 / 9361)
AO12	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per rivaroxaban)	visualizza	0,31% (37 / 12106)	1,00% (122 / 12227)	1,31% (127 / 9661)
AO13	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per dabigatran e apixaban) in terapia con TAO	visualizza	0,36% (17 / 4719)	1,24% (55 / 4422)	1,64% (59 / 3229)
AO14	FA con criteri di rimborsabilità al trattamento con NAO (per rivaroxaban) in terapia con TAO	visualizza	0,36% (17 / 4719)	1,18% (52 / 4422)	1,58% (51 / 3229)

FIGURA 7.

Prevalenza della FA nel gruppo di MMG del progetto NAODIT (n = 9561 su 331.530 soggetti > 14 anni). Una prevalenza del dato registrato superiore rispetto alla media nazionale suggerisce un'ottima performance di individuazione della popolazione a rischio e alla puntuale registrazione del dato, condizione necessaria per un adeguato follow-up.



catore **AO05** (soggetti con FA globalmente correttamente trattati) passato dal 55,12 al 56,99%. Ricordiamo a tal proposito che trattare con TAO/NAO un paziente con FA significa risparmiare 3 stroke/anno ogni 100 pazienti.

Per l'indicatore **AO02** (soggetti a basso rischio, di classe 0, non trattati correttamente con TAO-NAO) ci saremmo aspettati un aumento piuttosto che una lieve diminuzione (dal 67,05 al 66,38%). La ragione potrebbe risiedere nel fatto che i MMG hanno ricollocato, nel corso delle procedure di audit, una parte di questi pazienti in una classe di rischio più alta, poiché il software potrebbe non aver rile-

vato (per mancata registrazione da parte del MMG, qualche fattore di rischio per il calcolo dello score CHS₂-DS₂-VASC (ad es. la frazione di eiezione cardiaca). Lo stesso ragionamento vale per l'indicatore **AO03** (paziente in classe di rischio 1 in terapia con antiaggreganti o TAO-NA) passato dal 55,4 al 51,8%.

Positivo e atteso è pure il risultato dell'indicatore **AO07** di inappropriata prescrittiva (soggetti con classe di rischio ≥ 2, che non sono trattati con TAO-NAO), diminuito dal 45,5 al 43%, a dimostrazione che l'audit e la formazione hanno modificato in meglio l'atteggiamento terapeutico nei confronti di alcuni di questi pazienti.

Stabile invece la percentuale (27% circa) dei soggetti (indicatore **AO06** = soggetti in classe di rischio 0, ma trattati con TAO-NAO-antiaggreganti). Anche in questo caso la spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che la classe di rischio reale di questi pazienti era più alta, a causa della mancata rilevazione di qualche fattore di rischio non registrato in cartella. Bisogna poi comunque rilevare che si tratta di un numero esiguo di pazienti (n = 95), rispetto al totale di soggetti con FA osservati (n = 9551) nel gruppo.

Osservando in modo "grafico" i dati degli indicatori **AO05-6-7** (Fig. 9) si può dedurre che i risultati a favore dell'appropriatezza prescrittiva sono globalmente migliori rispetto ai casi di inappropriata. Inoltre, si può notare la tendenza al miglioramento dei casi di corretta terapia a differenza dei casi di terapia inappropriata, che risultano stabili o in diminuzione. Questi dati esprimono gli effetti positivi del percorso di miglioramento attuato grazie all'audit.

L'aumento, invece, osservato (dallo 0,38 all'1,58%) dei soggetti con elevato rischio emorragico e nonostante tutto trattati ancora con TAO (e non con NAO) (indicatore **AO08**), necessita di un altro ragionamento. Infatti, bisogna fare riferimento alle difficoltà logistiche e amministrative che a oggi sottendono la prescrizione dei NAO. Essi, com'è noto, non sono direttamente prescrivibili dal MMG, ma i pazienti devono essere obbligatoriamente inviati allo specialista per il piano terapeutico. Quindi, se da un lato il nostro progetto ha dimostrato di migliorare nei MMG la precisione diagnostica e la capacità di individuare i pazienti eleggibili a specifici trattamenti, anche grazie ai raffinati strumenti elettronici a loro disposizione, dall'altro ostacoli e difficoltà amministrative rendono impossibile completare il circolo virtuoso dell'appropriata terapia.

Tutte queste riflessioni sono anche confermate dai risultati degli indicatori successivi (da **AO09** a **AO14** circa eleggibilità al trattamento e alla prescrivibilità dei NAO). Infatti, questi 6 indicatori crescono di un punto/punto e mezzo percentuale da T0 a T12 in relazione sia all'aumento di prevalenza complessiva dei soggetti con FA tra gli assistiti dei MMG, sia alla migliore identificazione della popolazione target

FIGURA 8.

Risultati dell'indicatore A004: soggetti con FA e alto rischio di ictus ($CHAD_2$ - DS_2 - $VASc \geq 2$) trattati con TAO/NAO a T0 e T12. Trattare con TAO un paziente con FA significa risparmiare 3 stroke/anno ogni 100 pazienti. In questa figura è raffigurata la percentuale di popolazione ad alto rischio tromboembolico trattata in maniera opportuna con TAO o NAO, questo dato in T0, T1 e T2 è in continuo miglioramento, con una ricaduta positiva sul risparmio di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da FA con elevato rischio.

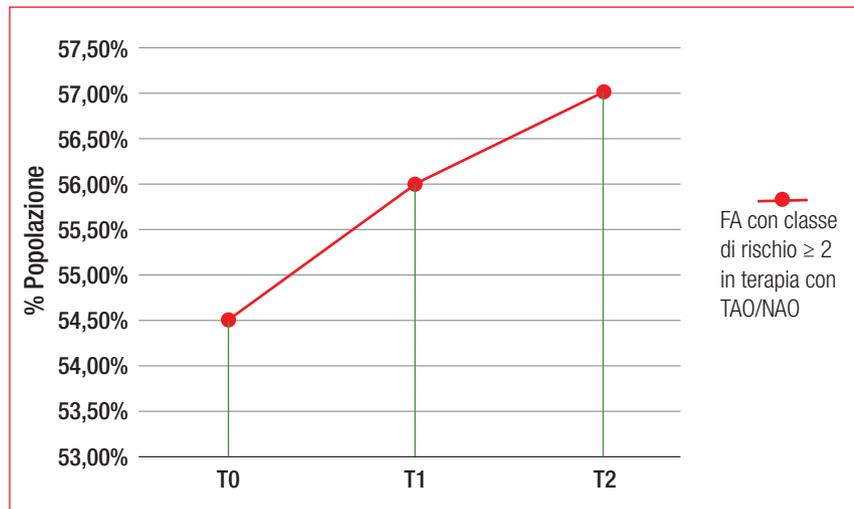
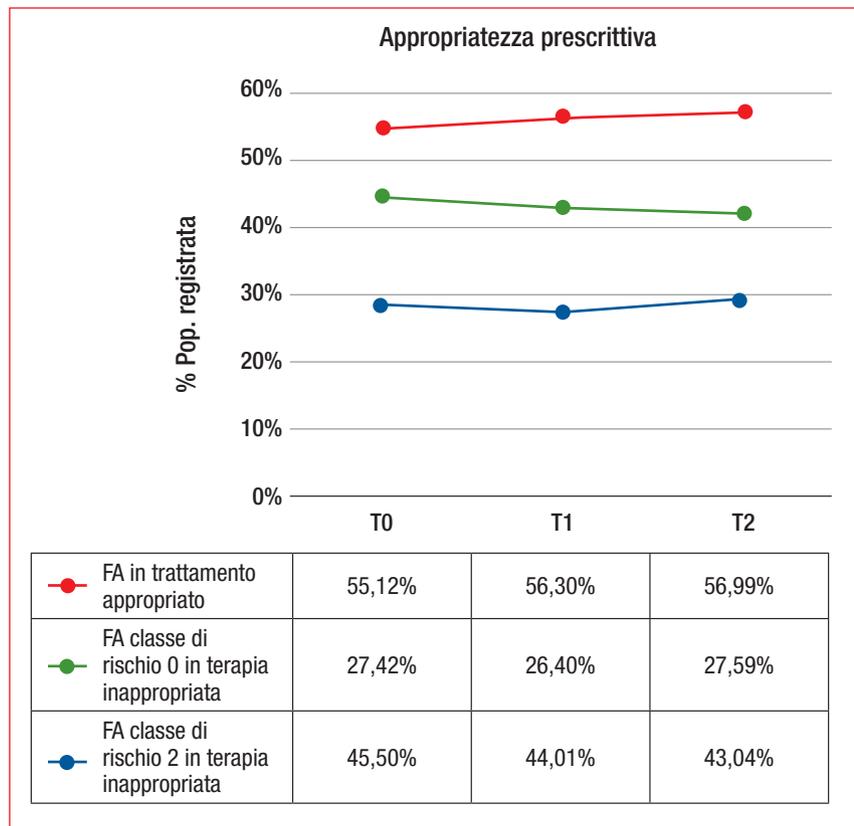


FIGURA 9.

Visione integrata degli indicatori A005-6-7 circa l'appropriata/inappropriata terapia anticoagulante nella FA. La figura mostra come globalmente i dati a favore dell'appropriatezza prescrittiva siano migliori rispetto ai singoli casi di inappropriata. Inoltre si può notare una sostanziale tendenza al miglioramento della stessa nel tempo a differenza dei casi di somministrazione di terapia inappropriata che risultano stabili o in diminuzione. Questi dati esprimono una ottima base e una sicura prospettiva miglioramento della prevenzione dei danni da FA.



per il trattamento con NAO. In particolare, cresce la percentuale di soggetti trattati con TAO, ma eleggibili a una terapia con NAO (dal 90,1 al 91,45%) e tra essi cresce anche quella dei soggetti in TAO, ma con i criteri di rimborsabilità per rivaroxaban (dallo 0,36 all'1,58%). In pratica hanno triplicato il numero dei soggetti eleggibili al trattamento con NAO (Fig. 10). Ricordiamo però che la crescita sarebbe stata ancor più consistente se tra i criteri di selezione della popolazione target si sarebbe potuto inserire anche la variabilità dell'INR come indicato dall'AIFA.

La riflessione finale è che l'utilizzo dei software Millewin, MilleGPG e MilleDSS con i loro avvisi automatici, gli strumenti automatici o semiautomatici di calcolo di rischio cardio-embolico ed emorragico, consentono di individuare la maggior parte dei pazienti che rispondono ai criteri di prescrivibilità/rimborsabilità per i NAO per poterli inviare ai centri individuati a livello regionale per la stesura dei piani terapeutici.

L'audit inoltre favorisce, in generale, una migliore e più accurata registrazione dei dati clinici in cartella e tutto ciò, come dimostrato dai risultati dei vari indicatori presentati, migliora anche le performance dei MMG e in ultima analisi anche i risultati clinici (Fig. 11).

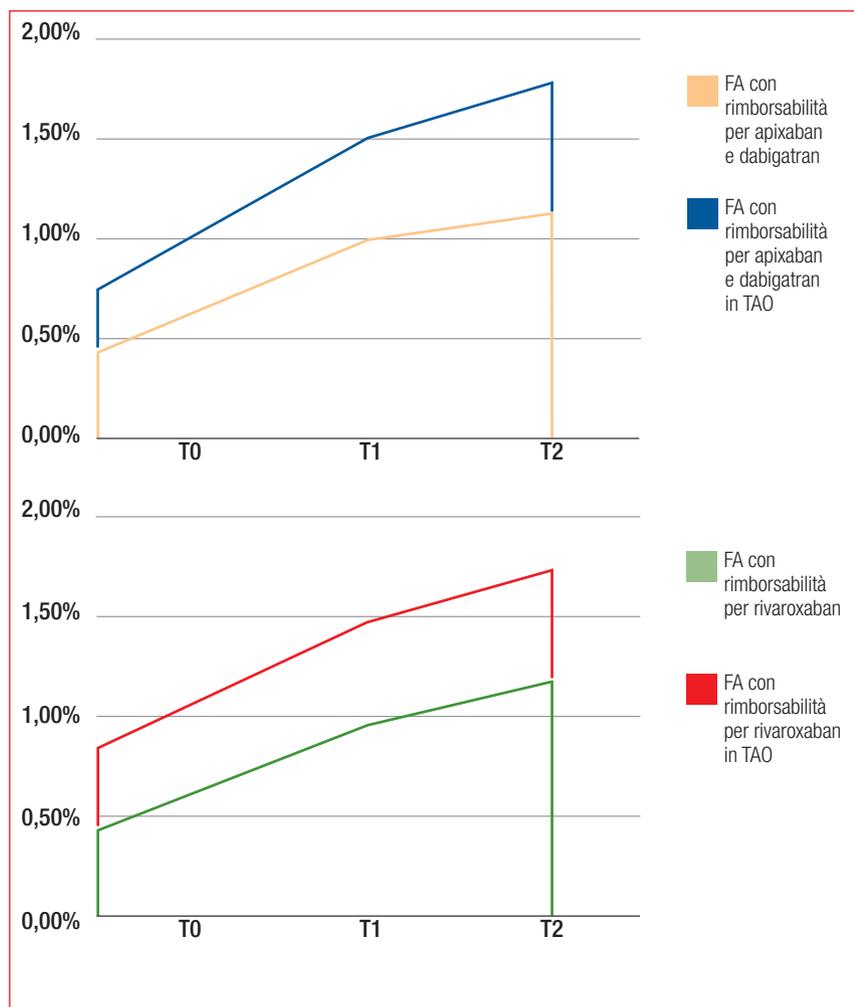
Conclusioni

Indubbiamente persistono ancora aree di criticità gestionale, che fanno individuare notevoli possibilità di miglioramento delle performance dei MMG in questo ambito. A fronte di un ottimo livello di registrazione dei dati per quanto riguarda la prevalenza, persiste una percentuale significativa di trattamento inappropriato con anticoagulanti in soggetti a basso rischio tromboembolico, così come di mancanza di un trattamento anticoagulante in soggetti a rischio tromboembolico moderato-elevato, e di un'inerzia terapeutica verso soggetti in terapia con AVK che hanno criteri di rimborsabilità per NAO.

Il progetto NAODIT ha espresso tuttavia una tendenza specifica di miglioramento, ma soprattutto ha messo a disposizione di tutti i MMG un modello gestionale che, al di là della raccolta dei dati di 12 mesi e al di là dei medici partecipanti al progetto, continua a essere applicabile e attualizza-

FIGURA 10.

Incremento dei pazienti eleggibili al trattamento e alla rimborsabilità dei NAO nei pazienti con FA tra T0 e T12 del progetto NAODIT. L'utilizzo dei software gestionali (Millewin, MilleGPG) ci consentono l'individuazione dei soggetti con criteri di rimborsabilità per NAO da inviare ai centri specializzati per la redazione del Piano terapeutico, e come si nota dalla figura il dato è in netta crescita. Attraverso l'AUDIT e grazie a questi dati di partenza si è individuata la criticità di una scelta terapeutica non conforme al dato suggerito dal Software. Obiettivo dell'audit è migliorare la performance terapeutica utilizzando al meglio le risorse gestionali a disposizione.

**FIGURA 11.**

Effetti positivi di una ottimale registrazione dei dati nella cartella clinica.



bile tutti i giorni da tutti i medici utenti di Millewin e MilleGPG.

Per questo motivo riteniamo auspicabile e funzionale al perseguimento della qualità gestionale in MG diffondere questi dati e proseguire in progetti formativi e di verifica delle performance nei riguardi di una condizione, quale è la FA, suscettibile ancora di ulteriori miglioramenti di "outcome" e di ottimizzazione dei costi.

Bibliografia

- 1 Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol* 2013;111:705-11.
- 2 ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
- 3 The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
- 4 Lip GY, Halperin JI. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010;123:484-8.
- 5 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
- 6 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 7 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-9.
- 8 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 9 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.

La deprescrizione degli inibitori di pompa: una pratica necessaria per il medico di medicina generale

Luca Petrone¹, Eleonora Bellini², Luigi Galvano³, Saffi Giustini⁴

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, tutor e Segretario Regionale Fimmg Sicilia, Palermo;

⁴ Medico di Medicina Generale, tutor e coordinatore AFT, Montale, ASL Toscana Centro, SIMG Firenze

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) hanno fatto il loro ingresso sul mercato circa venticinque anni fa risultando, a oggi, la classe di farmaci più prescritta nel mondo e, in base ai dati raccolti nel rapporto OSMED 2016, la più prescritta e venduta in Italia ¹.

Gli IPP sono i più potenti inibitori della secrezione acida gastrica agendo sulla H⁺, K⁺ ATPasi gastrica, detta appunto "pompa protonica".

I farmaci vanno assunti 20-30 minuti prima di colazione, che deve contenere un'adeguata quantità di proteine (come latte, cappuccino, biscotti ecc.), necessaria alla stimolazione della secrezione acida e all'attivazione degli IPP, che sono pro-farmaci.

Una volta assorbito nella circolazione sistemica, il profarmaco diffonde nelle cellule parietali gastriche e si accumula nell'ambiente acido dei canalicoli secretori, da cui non potrà più retrodiffondere poiché convertitosi nella sua forma attivata. Quest'ultima si lega quindi alla pompa protonica in maniera irreversibile, bloccando il passaggio finale della catena di produzione dell'acido.

Nonostante il tempo di dimezzamento degli IPP sia tra le 0,5 e le 2 ore, essi causano una prolungata (24-48 ore) soppressione della secrezione acida: essa riprenderà soltanto quando nuove pompe protoniche verranno sintetizzate ed espresse sulla membrana luminale. Alle dosi impiegate comunemente questi farmaci riducono la produzione giornaliera di acido (sia basale, che in seguito a stimolazione) dell'80-95% ² e risultano dotati un profilo di tollerabilità e sicurezza buono, con un conveniente rapporto rischio-beneficio.

In alcuni sottogruppi di pazienti (quelli con esofago ipersensibile all'acido o al reflusso non acido), gli IPP sono o parzialmente efficaci o inefficaci e necessitano spesso di terapie *add-on* (formulazioni contenenti alginati, procinetici).

Mentre il dolore toracico, le aritmie, i disturbi del sonno e le manifestazioni orali legati alla MRGE rispondono adeguatamente all'inibizione della secrezione acida, la tosse cronica, la laringite da reflusso, l'asma e il cosiddetto globo faringeo sono particolarmente resistenti agli IPP (anche a dose doppia) ed è spesso necessaria una terapia di associazione con altri farmaci.

La prescrizione di IPP non è giustificata nei pazienti in poli-farmacoterapia.

Gli IPP possono interferire con il rilascio gastrointestinale o con il metabolismo epatico di diversi farmaci. Questa interazione è particolarmente rilevante per farmaci con un indice terapeutico ridotto (benzodiazepine, antagonisti della vitamina K, anti-epilettici, antimicotici ecc.). L'interazione può essere più rilevante nei soggetti non caucasici.

Le molecole di IPP attualmente in commercio sono omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo: esse hanno una diversa farmacocinetica, ma non una differente efficacia clinica.

Un numero sempre maggiore di studi ^{3 4}, tuttavia, sta mettendo in evidenza come tale classe di farmaci sia prescritta e consumata in eccesso: a tale pratica conseguono sia pericoli per la salute, poiché il paziente rischia di assumere un farmaco con un'indicazione debole (o assente), sia una non irrilevante ricaduta economica per il SSN (Tab. I).

Attualmente la prescrizione di IPP a carico del SSN è limitata dalle Note AIFA 1 e 48 ⁵. La nota 1 concede gli IPP a carico del SSN per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) oppure nei pazienti in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, 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, cortisonici o età avanzata ⁵.

L'alternativa nota 48 concede tali farmaci per una durata di trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane) per ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione, per ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa

IPP attualmente disponibili

Omeprazolo (os, ev)
Lansoprazolo (os, formulazione standard e formulazione orodispersibile)
Pantoprazolo (os, ev)
Rabeprazolo (os)
Esomeprazolo (os, ev)

Dosi per os degli IPP

Omeprazolo 20 mg	10 mg
Lansoprazolo 30 mg	15 mg
Pantoprazolo 40 mg	20 mg
Rabeprazolo 20 mg	10 mg
Esomeprazolo 40 mg	20 mg

TABELLA I.

Primi quattro principi attivi per spesa farmaceutica convenzionata classe A - SSN 2013-2016 (elaborazione da OsMed 2016).

Principio attivo	Spesa pro cap	%	Rango			
			2016	2015	2014	2013
Pantoprazolo	4,55	2,60	1	1	1	3
Lansoprazolo	3,21	1,83	4	4	4	4
Omeprazolo	2,84	1,61	9	6	5	5
Esomeprazolo	2,48	1,42	11	9	9	12

(primo episodio), per malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio) oppure per una durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno nella sindrome di Zollinger-Ellison, nell'ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-negativa recidivante oppure nella malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante) ⁵.

In verità, non vi è accordo unanime sulla durata del loro uso prolungato o cronico, al punto che vengono prodotti sempre più studi che cercano di definire in maniera compiuta la questione.

Nel marzo 2017 la Società americana di gastroenterologia (AGA) ha pubblicato una rassegna sui rischi e benefici dell'assunzione a lungo termine di IPP, ponendo l'accento sulle conseguenze negative dell'uso di questi farmaci segnalate in letteratura e quindi formulando delle raccomandazioni di buona pratica clinica ⁶.

Secondo tali raccomandazioni sono candidati alla terapia a lungo termine con IPP i pazienti affetti da reflusso gastroesofageo complicato da stenosi esofagea, da erosioni o con esofago di Barrett. A questi si aggiunge la categoria dei pazienti ad alto rischio per sanguinamenti gastrointestinali per patologie pregresse o per terapie di lunga durata con antinfiammatori non steroidei ⁶. Diversi studi osservazionali hanno documentato un probabile nesso causale fra utilizzo di IPP e reazioni avverse gravi quali fratture ossee, malattie renali acute e croniche, ipomagnesemia, carenza di vitamina B12, infezioni da *Clostridium difficile* e demenza ^{7,8}.

A tale proposito uno studio prospettico pubblicato sul JAMA nel 2016 confermerebbe un rischio aumentato di sviluppare demenza in chi faccia uso di IPP: gli autori di tale

studio hanno esaminato una popolazione di oltre 73.000 anziani con età media di 84 anni e hanno osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di demenza in coloro che facevano uso di tali farmaci ⁹.

Gli IPP diminuiscono l'assorbimento di calcio da parte dell'intestino, con conseguente rischio di osteoporosi e fratture da fragilità di anca, polso e colonna vertebrale, rischio maggiore se vengono assunti a dosi elevate e/o per un periodo più lungo di un anno ^{10,11}. Essi accelerano il deteriorarsi della funzionalità renale, in parte fisiologica con l'avanzare dell'età ¹²; per questa ragione si raccomanda il dosaggio di creatinemia e magnesemia a un mese dall'inizio della terapia con PPI e successivamente annuale. È stato inoltre ipotizzato che l'aumento farmaco-indotto del pH gastrico tenda a convertire la spora del *Clostridium difficile* in batterio patogeno, facilitando l'infezione e contribuisca a eliminare una barriera difensiva nei confronti anche di altri agenti infettivi. Questa ipotesi sarebbe coerente con l'incremento dell'incidenza della polmonite comunitaria negli utilizzatori di IPP ⁷. Nel luglio 2017 è stato pubblicato uno studio longitudinale di coorte osservazionale sul rischio di morte associato all'utilizzo di IPP: i risultati dello studio suggeriscono un aumento del rischio di morte negli utilizzatori di IPP, un aumento anche tra pazienti senza patologie gastrointestinali e un aumento in caso di prolungata durata di utilizzo ¹³.

Dunque, se priva di accuratezza, la prescrizione di tali farmaci può condurre a importanti danni alla salute per i pazienti che ne facciano uso. Proprio per queste ragioni, si rende necessario introdurre una nuova forma di prevenzione, ovvero quella da

eccessiva medicalizzazione attuata mediante la deprescrizione.

La deprescrizione è una pratica che compete sia al medico che al paziente, il quale dovrebbe partecipare attivamente alle scelte sulla propria salute: la riduzione del dosaggio di un farmaco o la sua sospensione è ben accettata dai pazienti se presentata come una forma di tutela in base a nuove prove scientifiche, adattate alla pratica clinica.

È importante rinforzare il concetto che non tutte le terapie croniche con IPP sono inappropriate: tali farmaci hanno un profilo di sicurezza ottimo e sono essenziali nella prevenzione dei sanguinamenti gastrointestinali in pazienti anziani in terapia cronica con ASA o altri FANS.

Le linee guida AGA sopra citate infatti non raccomandano il controllo routinario di vitamina B12, creatinemia, magnesemia o densità minerale ossea nei pazienti nei quali sia indicata una terapia a lungo termine ⁶. Ciò conferma che, a fronte di significativi incrementi del rischio relativo di eventi avversi, l'incidenza assoluta degli stessi resta bassa e accettabile in termini di rapporto beneficio/danno. È però necessario essere capaci di individuare i possibili casi di uso inappropriato – i casi in cui la cura farmacologica può essere sostituita da interventi sulle abitudini di vita quotidiana – e le caratteristiche tipiche dei pazienti a maggior rischio.

Secondo le linee guida dell'Associazione canadese dei Medici di Famiglia, sono eligibili alla deprescrizione i soggetti che abbiano assunto IPP per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo lieve-moderata per più di 8 settimane, coloro che li abbiano assunti nella terapia dell'ulcera peptica per più di 12 settimane, coloro

che abbiano prolungato oltre la dimissione una terapia intrapresa durante un ricovero in terapia intensiva e, infine, i pazienti che abbiano effettuato una terapia per *H. pylori* con IPP assunti per più di 2 settimane oltre l'eradicazione¹⁴.

L'atto di deprescrizione si configura come una vera e propria iniziativa di prevenzione, i cui scopi vanno ben oltre la riduzione del rischio di effetti collaterali derivanti da una terapia. Infatti, sempre più spesso ci troviamo di fronte a pazienti complessi, affetti da multiple patologie croniche, talvolta fragili e pertanto con omeostasi precaria.

Molte delle cronicità di tali pazienti richiedono trattamenti farmacologici continuativi, ognuno dei quali comporta rischi di eventi avversi.

Per di più, al crescere della numerosità dei farmaci assunti, aumenta la probabilità di interazioni farmacologiche e di ripercussioni imprevedibili sulla salute dei pazienti più fragili: si pensi, ad esempio, alle conseguenze di una peggiore aderenza a uno schema terapeutico "articolato", alle somministrazioni dimenticate o ai sovradosaggi accidentali.

È fondamentale quindi che i professionisti della salute in generale, e i medici di famiglia in particolare, prestino una grande

attenzione agli schemi terapeutici attribuiti a pazienti potenzialmente fragili, nei quali un IPP, prescritto in modo inappropriato e genericamente giustificato con finalità di "gastroprotezione", può minarne l'equilibrio già di per sé instabile.

Bibliografia

- 1 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia*. Rapporto Nazionale 2016. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2017.
- 2 Brunton LL, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia*. New York, NY: McGraw-Hill Education 2012.
- 3 Moran N, Jones E, O'Toole A, et al. *The appropriateness of a proton pump inhibitor prescription*. *Ir Med J* 2014;107:326-7.
- 4 Franco JVA, Terrasa SA, Kopitowski KS. *Medication discrepancies and potentially inadequate prescriptions in elderly adults with polypharmacy in ambulatory care*. *J Family Med Prim Care* 2017;6:78-82.
- 5 Note AIFA. www.aifa.gov.it/content/note-aifa.
- 6 Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. *The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association*. *Gastroenterology* 2017;152:706-15.
- 7 Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. *Adverse risks associated with proton pump inhibitors: a systematic review*. *Gastroenterol Hepatol* 2009;5:725-34.
- 8 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. Accessed on: 02/10/201.
- 9 Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. *Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis*. *JAMA Neurol* 2016;73:410-6.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 Xie Y, Bowe B, Li T, et al. *Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans*. *BMJ Open* 2017;7:e015735.
- 14 Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. *Deprescribing proton pump inhibitors evidence-based clinical practice guideline*. *Can Fam Physician* 2017;63:354-6.

Progetto FH Audit sull'appropriatezza diagnosi e trattamento dell'ipercolesterolemia familiare (FH)

2° report (ottobre 2017)

Gerardo Medea¹, Damiano Parretti²

¹ Responsabile Nazionale Macro Area Prevenzione SIMG; ² Responsabile Nazionale Macro Area Cronicità SIMG

Premessa e razionale

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. A oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici e anamnestici.

Le dislipidemie familiari sono caratterizzate da un elevato rischio per coloro che ne sono affetti e necessitano quindi di essere identificate il più precocemente possibile, in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci. Da questo punto di vista tra le dislipidemie familiari, l'ipercolesterolemia familiare (IF) o in inglese *Familial Hypercholesterolaemia* (FH) rappresenta una condizione ad altissimo RCV, poiché è una frequente causa genetica di malattia coronarica precoce (infarto del miocardio e angina pectoris), a causa dell'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*)^{1,2}.

Se non trattati, gli uomini e le donne con FH eterozigote con livelli di colesterolo 8-15 mmol/L (310-580 mg/dL) sviluppano CHD rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omozigoti con livelli di colesterolo di 12-30 mmol/L (460-1160 mg/dL) sviluppano CHD in età giovanile, e, se non vengono sottoposti a terapia, muoiono prima dei 20 anni. Tuttavia, una volta diagnosticati,

gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti per attenuare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD. Infatti, se gli individui con FH eterozigoti sono diagnosticati relativamente presto nella vita e sono efficacemente trattati con statine, il loro rischio di infarto miocardico si avvicina a quello della popolazione generale³.

Si ritiene generalmente che tra i soggetti di razza bianca vi sia una prevalenza di FH eterozigote pari a 1/500 e di FH omozigote pari a 1/1.000.000^{1,2}; tuttavia, questi individui nella maggior parte dei paesi non vengono diagnosticati⁴.

Inoltre, questa prevalenza stimata teoricamente rappresenta probabilmente una sottostima, in quanto si basa sui tassi di prevalenza in campioni di pazienti ricoverati in ospedale e su registri di patologia, ed è influenzata dalla morte precoce nei pazienti con FH. Molti individui e famiglie con FH non sono identificati, anche perché se affetti da CHD vengono considerati parte dell'enorme numero di persone con CHD, e di conseguenza sono sotto-diagnosticati e quindi sotto-trattati⁵.

Le poche eccezioni positive sono il 71% diagnosticato nei Paesi Bassi, il 43% in Norvegia, il 19% in Islanda, il 13% in Svizzera, il 12% nel Regno Unito e il 6% in Spagna. A oggi, però, la prevalenza di FH non è stata valutata direttamente in un campione non selezionato dalla popolazione generale. Utilizzando il *Copenhagen General Population Study*⁶, un campione non selezionato della popolazione generale europea che comprende 69.016 partecipanti, la

condizione di FH eterozigote è stata diagnosticata in base ai criteri del *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN).

La prevalenza di individui classificati con FH certa o FH probabile (criteri DLCN con punteggio > 5 punti) era pari a 0,73% (1/137), con FH possibile (criteri DLCN con punteggio 3-5 punti) 6,3% (1/16) e con FH improbabile (Criteri DLCN < 3 punti) 93%⁶. È interessante notare che la prevalenza di FH certa o probabile era simile per le donne e gli uomini di età inferiore ai 60 anni; al contrario, al di sopra dei 60 anni, più donne che uomini erano in questa categoria. Questi risultati suggeriscono che molti uomini con FH erano morti in età più giovane, come si è visto anche in uno studio di prevalenza condotto nel Regno Unito⁷.

Per confronto, la prevalenza di FH probabile secondo i criteri MEDPED (*Make Early Diagnosis Prevent Early Deaths*) era 0,80% (1/128). Dei soggetti con FH certa o probabile secondo i criteri DLCN, circa il 50% avevano probabilmente una mutazione causativa. Sulla base di estrapolazioni di queste prevalenze stimate fra 1/500-1/137, nel mondo tra 14 e 50 milioni di persone sarebbero affetti da FH; nella sola Europa si stima che questa condizione interessi tra 1,8 e 6,5 milioni di persone⁸.

La diagnosi di FH

La diagnosi di FH si basa su tre criteri:

- **biochimico**, come da nota 13 AIFA
 - LDL > 190 mg/dl + un familiare con lo stesso problema; se quest'ultimo è assente o non identificabile, si

possono utilizzare in alternativa la presenza di xantomi tendinei o la familiarità per eventi di cardiopatia ischemica precoce < 55 anni x i maschi < 60 anni per le femmine;

- presenza di grave ipercolesterolemia in un bambino prepubere (oltre il 95° per età);
- **a punteggio** (criteri clinici e biochimici) con il *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) e i valori di LDL secondo l'*US MEDPED program* (vedi Tabelle I, II);
- con test genetico.

Problemi pratici in Medicina Generale per la diagnosi di FH

Le criticità sono di tre tipi:

- il basso livello di "sospetto diagnostico" per alcune forme di FH borderline;
- l'oggettiva difficoltà di identificare in certi casi la presenza di ipercolesterolemia e/o di cardiopatia ischemica precoce nei familiari del paziente;
- l'assenza di una specifica Codifica ICD9 per la FH, poiché il codice (272.0) è comune con altre forme meno gravi di ipercolesterolemia (ad es. la poligenica), che impedisce di calcolare con precisione la prevalenza del problema e quindi l'appropriata diagnosi (ciò presumibilmente potrebbe determinare una sovradiagnosi della patologia).

Obiettivi del progetto FH Audit

Il progetto FH Audit nasce dalla necessità di aiutare i medici di medicina generale (MMG) nel sospettare e diagnosticare l'ipercolesterolemia familiare grazie al supporto di avvisi automatici, generati da specifici algoritmi inseriti nell'ADD-ON Mille-DSS (*Decision Support System*), associato alla cartella clinica Millewin. L'obiettivo ultimo è quello di migliorare sia la diagnosi di FH, facendo emergere anche casi misconosciuti sia erroneamente classificati, sia l'appropriato trattamento con statine (e relativo raggiungimento di target terapeutici adeguati all'alto RCV).

Metodi e Strumenti

Ai medici è stato fornito tramite la cartella clinica Millewin l'add-on MilleDSS contenente gli algoritmi a supporto dell'appropriata diagnosi e terapia della FH e sono

TABELLA I.
Dutch Lipid Clinic Network (DLCN).

	Punti
Storia familiare	
• Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1
• Parenti di primo grado con colesterolo > 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)	1
• Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
• Bambini < 18 anni con colesterolo > 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)	2
Storia clinica	
• Soggetto con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	2
• Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
• Xantoma tendineo	6
• Arco corneale in un soggetto con < 45 anni	4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)	
8,5 mmol/L (> 325 mg/dL)	8
6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA	
a) Mutazione causativa nota nei geni	8

Diagnosi "certa" con un punteggio > 8 punti. Diagnosi "probabile" con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi "possibile" con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi "improbabile" con un punteggio tra 0 e 2 punti.

TABELLA II.
US MEDPED Program (Make Early Diagnosis, Prevent Early Dead).
95° percentile di colesterolo-LDL in funzione dell'età.

< 18 anni	135 mg/dL
18-40 anni	176 mg/dL
40-60 anni	195 mg/dL
> 60 anni	202 mg/dL

stati poi aggregati in un gruppo di audit per monitorare gli esiti dell'intervento attraverso indicatori di processo ed esito, questi incaricati nel software MilleGPG.

I criteri utilizzati per la costruzione degli algoritmi e del conseguente messaggio di avviso "sospetta diagnosi di ipercolesterolemia familiare: richiedi assetto lipidico" sono i seguenti:

- nei soggetti senza il problema codificato di FH (ICD9 272.0) presenza:
 - del problema codificato 272.0 (ipercolesterolemia familiare) nella cartella clinica dei familiari del paziente;
 - di almeno un evento cardiovascola-

re (CV) precoce nella cartella clinica dei familiari del paziente (prima dei 55 anni se maschio, prima dei 65 anni se femmina);

- di un familiare deceduto per un evento CV precoce (prima dei 55 anni se maschio, prima dei 60 anni se femmina);
- di un familiare ≥ 18 anni del paziente con anche solo un valore di colesterolo totale > 310 mg/dl;
- di anche solo un valore di un colesterolo totale > 310 mg/dl nella cartella clinica del paziente;

- di anche solo un valore di colesterolo LDL > 190mg/dl nella cartella clinica dei familiari ≥ 18 anni del paziente;
- di anche solo un valore colesterolo LDL > 190 mg/dl nella cartella clinica del paziente;
- del problema codificato 374.51 (xantoma) nella cartella del paziente;
- della parola “xantom%” in testo libero nella lista problemi o in SOVP nella cartella del paziente.

La comparsa del messaggio dà la possibilità al medico di registrare in cartella automaticamente il problema sospetto “ipercolesterolemia familiare” e di prescrivere e stampare gli esami: colesterolo totale, trigliceridi e HDL.

Per quanto riguarda l'appropriatezza terapeutica, i messaggi generati dal milleDSS si basano sulla seguente logica (sempre nel paziente con diagnosi di FH codificata):

- se il paziente non è in terapia con una statina (mai nessuna confezione prescritta) compare il messaggio “Alto RCV: trattare con statine”;
- se una statina è stata prescritta (almeno una confezione nell'ultimo anno, ma con una copertura terapeutica < al 70% negli ultimi 365 giorni) compare il messaggio: “bassa persistenza alla terapia con statine”;
- se l'ultimo LDL è stato prescritto > 365 giorni, compare il messaggio “esame scaduto”;
- se il C-LDL è < 70 mg/dl (cioè a target) e se presente contemporaneamente la diagnosi di diabete e/o cardiopatia ischemica, compare il messaggio “target raggiunto”, altrimenti compare il messaggio opposto “non a target”;
- se il C-LDL è < 100 mg/dl e non coesiste la diagnosi diabete e/o cardiopatia ischemica, compare il messaggio “target raggiunto”, altrimenti compare il messaggio opposto “non a target”.

Partendo da questi algoritmi e messaggi, sono stati costruiti degli indicatori di monitoraggio diagnostico e terapeutico della FH, funzionali al lavoro di self-audit e audit di gruppo (Fig. 1).

Risultati

Il progetto della durata di 1 anno, prevedeva una prima valutazione, a distanza di 6 mesi

dal suo lancio e un'analisi finale a distanza di 12 mesi. Hanno partecipato al progetto MMG distribuiti su tutto il territorio nazionale. In tutte procedure di identificazione dei soggetti a rischio per FH, attribuzione di una diagnosi codificata (eliminazione di una diagnosi inappropriata) e verifica della terapia in corso (assenza o appropriata rispetto al target di LDL da raggiungere) il MMG è stato supportato da opportuni messaggi/avvisi/calcolatori automatici disponibili direttamente nella cartella clinica Millewin®, mediante un “add-on” collegato alla stessa (Mille-DSS®) circa il rischio di malattia, i livelli di LDL e la presenza/assenza di una terapia con statine. I messaggi comparivano in tempo reale all'apertura della cartella clinica del paziente, fornendo al medico la possibilità di analisi e di intervento direttamente durante la visita.

Si riportano nella Tabella III i risultati al basale e a T1 e T2.

I soggetti con probabile diagnosi di FH sono passati dal 9,61 al 9,70%, mentre quelli con diagnosi certa dallo 0,75 all'1,10%. Il dato è molto positivo poiché si allinea a quelle che sono le prevalenze stimate “Reali” nel nostro Paese (1,48% secondo uno studio effettuato da Health Search). Quindi le procedure di audit hanno sicuramente migliorato la capacità diagnostica dei MMG coinvolti.

Scende la percentuale di soggetti con FH trattati con una statina (dal 48,1 al 45,32%

circa). Tenuto conto che la presenza di un 54% circa dei pazienti con FH non trattati è un dato certamente preoccupante e sia pur considerando che una parte di questi pazienti è certamente trattato, anche se poi il dato non è stato possibile catturarlo in cartella (per diverse ragioni), il calo della percentuale dei soggetti in terapia con statine è spiegabile solo con il problema del riaggiustamento delle diagnosi di FH discusso nel paragrafo precedente: se i MMG stanno facendo emergere casi di FH inappropriatamente diagnosticati, almeno in una prima fase potrebbero aumentare i soggetti che non necessitano di terapia. Il calo della percentuale di soggetti per questo indicatore si era reso evidente e marcato già nella fase T1 del progetto (dal 48,1 al 45,6%), mentre il calo è stato meno consistente da T1 a T2 e ciò confermerebbe l'ipotesi appena enunciata.

Per quanto riguarda, invece, il raggiungimento dei target terapeutici (< 70 mg/dl e < 100 mg/dl, rispettivamente in presenza o in assenza di diabete o cardiopatia ischemica), il trend è in crescita (come atteso) con un +3,55% nei soggetti FH con diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) e target LDL < 70 mg/dl e +0,62% nei soggetti FH senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) e target LDL < 100 mg/dl (la crescita per questo indicatore era stata minima +0,01% già a T1).

Tuttavia aumentano anche di un +6,29% i soggetti FH con diabete mellito e/o car-

FIGURA 1.

CODICE	INDICATORE	MEDIA	TOTALE	ABRUZZO	AOSTA	BASILICATA
FH01	Probabile diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare	11,14%	11,08% (10259 / 92509)	14,49% (895 / 4392)	13,40% (177 / 1321)	11,16% (324 / 2902)
FH02	Prevalenza di Ipercolesterolemia Familiare	1,22%	1,04% (999 / 95009)	0,87% (39 / 4392)	3,26% (43 / 1321)	0,55% (18 / 2902)
FH03	Ipercolesterolemia Familiare in terapia con Statine	45,65%	47,15% (471 / 999)	34,21% (13 / 38)	62,79% (27 / 43)	62,50% (10 / 16)
FH04	Ipercolesterolemia Familiare (senza Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL < 100 mg/dl	11,02%	13,35% (113 / 825)	0,00% (0 / 34)	22,86% (8 / 35)	21,43% (3 / 14)
FH05	Ipercolesterolemia Familiare (con Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL < 70 mg/dl	4,99%	10,34% (18 / 174)	0,00% (0 / 4)	25,00% (2 / 8)	0,00% (0 / 2)
FH06	Ipercolesterolemia Familiare (senza Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL ≥ 100 mg/dl	81,93%	79,52% (659 / 825)	97,05% (33 / 34)	77,14% (27 / 35)	71,43% (10 / 14)
FH07	Ipercolesterolemia Familiare (con Diabete Mellito e/o Cardiopatia Ischemica) con LDL ≥ 70 mg/dl	87,03%	78,74% (137 / 174)	100,00% (4 / 4)	75,00% (6 / 8)	100,00% (2 / 2)

TABELLA III.

Risultati dell'audit al basale T0, T1 e T2.

Codice indicatore	T0 Basale	T1 Fino al 30/06/2016	T2 Dall'1/07/2016
FH01	9,61%	9,55%	9,70%
FH02	0,75%	0,92%	1,10%
FH03	48,10%	45,62%	45,32%
FH04	11,65%	11,66%	12,27%
FH05	8,82%	9,67%	12,37%
FH06	75,59%	77,72%	77,91%
FH07	72,06%	80,30%	78,35%

Decodifica codici indicatori.

FH01	Probabile diagnosi di ipercolesterolemia familiare
FH02	Prevalenza di ipercolesterolemia familiare
FH03	Ipercolesterolemia familiare in terapia con statine
FH04	Ipercolesterolemia familiare (senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL < 100 mg/dl
FH05	Ipercolesterolemia familiare (con diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL < 70 mg/dl
FH06	Ipercolesterolemia familiare (senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL ≥ 100 mg/dl
FH07	Ipercolesterolemia familiare (con diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) con LDL ≥ 70 mg/dl

diopatia ischemica e LDL ≤ 70 mg/dl e +2,32% nei soggetti senza diabete mellito e/o cardiopatia ischemica) e LDL ≥ 100 mg/dl. Probabilmente questo aumento è legato all'incremento delle diagnosi di FH, mentre la terapia messa in atto non è stata così potente da raggiungere i target indicati dalle linee guida.

Discussione e conclusioni

I risultati del progetto FH-audit, confermano ancor di più la necessità di interventi in MG

per migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica nell'ambito delle dislipidemie. Gli strumenti elettronici messi in campo sicuramente possono facilitare e semplificare questo compito.

È vero che per alcuni indicatori le variazioni non sono state eclatanti, ma bisogna in linea generale considerare che il progetto ha avuto una durata breve (1 anno) e che tutti i percorsi di audit, per esperienza comune, si completano "lentamente", poiché richiedono processi di adattamento

lungi, a causa del particolare setting della MG, dove i casi sono numerosi, e il medico agisce, senza supporti, con interventi quasi sempre di tipo opportunistico.

Infatti per ciascun paziente con diagnosi o rischio di FH, il MMG deve attribuire la corretta diagnosi e verificare la rispettiva terapia (sia in termini di assenza o della adeguata risposta, se la terapia con statine è già presente).

Bibliografia

- Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. *Familial hypercholesterolemia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001, pp. 2863-913.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review*. Am J Epidemiol 2004;160:407-20.
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. *Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study*. BMJ 2008;337:a2423.
- Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia*. Atherosclerosis 2003;168:1-14.
- World Health Organization. *World Health Statistics 2012*. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/. Accessed: 9 October 2012.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3956-64.
- Neil HA, Hammond T, Huxley R, et al. *Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study*. BMJ 2000;321:148.
- Consensus Linee guida per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare ANMCO, SIMG e SISA 2013*. Giornale Italiano dell'aterosclerosi 2013;(Suppl 1).

Il GPCog nel case-finding del deterioramento cognitivo in Medicina Generale: esperienze nella pratica ambulatoriale

Alessandro Pirani¹, Lucia Benini¹, Paola Loretta Codeluppi¹, Clara Ricci²,
Lucia Casatta², Serafina Lovascio², Marina Pellegrini², Francesco Mazzoleni³,
Ovidio Brignoli⁴

¹ Medico di Medicina Generale, SIMG Ferrara; ² Medico di Medicina Generale, SIMG Udine; ³ Medico di Medicina Generale, SIMG Sondrio;

⁴ Medico di Medicina Generale, SIMG Brescia

The GPCog for the case-finding of cognitive impairment in General Practice: reports from the office practice

Summary. The GPCog (General Practitioner Assessment of Cognition) is a brief (3-5minutes) and simple psychometric test designed for the detection of cognitive impairment in primary care. An algorithm based on GPCog was developed for the “case-finding” in the daily practice of the General Practice (available on www.demenzemedicinagenerale.net). Two groups of General Practitioners (GPs) administered the GPCog to patients complaining for memory impairment: 1) 5 GPs in the Ovest District of Health County of Ferrara; 2) 4 GPs working as Group Medicine in Tavagnacco in the Health County of Udine. The two groups worked in collaboration with their local Memory Clinics. Group 1 evaluated 169 patients (F 51%, mean age 71.6 y.; education: 7.9 y.) that resulted: 25% normal, 49% with mild cognitive impairment (MCI) and 26% with dementia. The GPCog showed a higher sensibility than MMSE in detecting normal patients from patients with MCI and dementia. Group 2 evaluated 80 patients that resulted: 14% normal, 53% with MCI and 33% with dementia. Memory Clinic treated 12 demented patients with Ache inhibitors/memantine. The GPs found and treated B12/folate deficiency in 9 patients with MCI and depression in 7 of the normal patients. Actually the GPs follow up 25 patients with MCI. The GPCog enables the GPs to overcome the challenge of a timely diagnosis of cognitive impairment, to help in settling cognitive impairment from depression and, when needed, to activate the social network of the patients.

Premessa

“Diagnosing dementia: no easy job” asserisce Frank Buntinx, docente al Dipartimento di Medicina Generale dell’Università di Leuven in Belgio ¹.

Le difficoltà iniziano già dal termine “demenza”, definizione “ombrello” che racchiude almeno 4 forme principali di demenza e cioè: 1° Alzheimer-Perusini (A-PD) ²; 2° Vascolare (VD) ³; 3° Frontotemporale (FTD) nelle due forme: a) comportamentale; b) afasia primaria progressiva variante “semantica” e variante “non fluente” ⁴; 4° *Lewy Body* nelle due forme: a) demenza *Lewy Body* (DLB) con esordio demenza associato a parkinsonismo; b) Parkinson Demenza (PDD) con esordio demenza tardiva nell’80% dei parkinsoniani ⁵.

Oltre alla varietà di forme cliniche di demenza, la diagnosi è complicata da:

1. evoluzione lenta nel corso di decenni in due fasi successive:
 - a. preclinica: in questa fase si colloca la diagnosi tempestiva;

- b. clinica: in questa fase la diagnosi è di solito tardiva;
2. sovrapposizione di forme di demenza, ad esempio A-PD e VD, con sviluppo di forme miste e quadri clinici atipici.

Il rapporto pluriennale dei medici di medicina generale (MMG) con i pazienti e le loro famiglie è un’opportunità fondamentale e unica per cogliere cambiamenti e raccogliere informazioni che servono per una valutazione del profilo bio-psico-sociale e funzionale del paziente ⁶. Con l’adeguata preparazione a cogliere anche piccoli cambiamenti funzionali, psicologici e cognitivi e disponibilità di strumenti adatti alla Medicina Generale (MG), il MMG può essere in grado di cogliere tempestivamente l’esordio di “deterioramento cognitivo” ⁷.

Con questi scopi e obiettivi è stato predisposto un modello formativo/operativo ⁸, consultabile nel sito www.demenzemedicinagenerale.net. Il sito mette a disposizione alcuni semplici strumenti diagnostici per:

1. la diagnosi tempestiva di deterioramen-

to cognitivo come richiesto peraltro dai pazienti e dai loro familiari ⁹;

2. la diagnosi di depressione che frequentemente mimetizza l’esordio della demenza ¹⁰.

Il test psicometrico scelto per la diagnosi di deterioramento cognitivo è il *General Practitioner assessment of Cognition* (GPCog) ¹¹ nella versione validata italiana ¹². Breve e semplice, GPCog effettua una sensibile valutazione cognitiva del paziente: nei casi dubbi “borderline” chiarisce la situazione tramite la somministrazione al familiare/conoscente di un questionario sullo stato funzionale del paziente. GPCog è scaricabile in vari formati (cartaceo, foglio elettronico ecc.: www.demenzemedicinagenerale.net/strumenti-diagnostici/test): se i supporti tecnologici non fossero disponibili, bastano un foglio di carta e una matita per fare il test.

Nel sito è disponibile l’algoritmo per il “case-finding” dei pazienti con deterioramento cognitivo e i relativi strumenti e percorsi operativi a seconda che sia il paziente,

il familiare o il medico a riferire/rilevare un “... declino mnemonico e/o comportamentale e/o funzionale dal precedente normale livello di prestazioni”¹³ (Fig. 1).

Questo modello formativo/operativo consente alla MG di integrarsi appieno nel network specialistico, socio-assistenziale e familiare in cui il paziente e i familiari si dibattono, spesso per anni, per individuare il paziente con disturbi cognitivi, conseguire la diagnosi definitiva, l'eventuale trattamento farmacologico, non farmacologico e un adeguato supporto socio-assistenziale¹⁴. Di seguito vengono riportate due esperienze di impiego del GPCog nell'attività ambulatoriale:

1. l'esperienza dei MMG del Distretto Ovest di Ferrara, mirata a valutare se le premesse operative di “laboratorio” del GPCog trovassero conferma nel “real world” della MG e della specialistica;
2. l'esperienza della Medicina di Gruppo/Rete di Tavagnacco (Udine), mirata a rilevare gli outcome e le criticità operative del GPCog.

L'esperienza dei MMG del Distretto Ovest di Ferrara

GPCog fu presentato da uno degli autori (AP) ai colleghi del Distretto Ovest durante un evento formativo “Il Medico di Medicina Generale e le Demenze”, organizzato dall'AUSL Ferrara nell'ambito del Piano Demenze della Regione Emilia Romagna (DGR 2581/1999 e DGR 990/2016). 5 MMG hanno applicato il GPCog secondo la metodica del “case-finding” su un bacino di oltre 6.000 assistiti (Fig. 1). Per valutare la capacità del test di fare diagnosi tempestiva e accurata è stata approntata una ricerca in collaborazione con il Centro per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) distrettuale: tutti i pazienti valutati dal MMG con GPCog sono stati indirizzati al CDCD senza ulteriore approfondimento diagnostico. Sono stati esclusi pazienti affetti da: psicosi, gravi menomazioni sensoriali.

Metodi

Il CDCD ha eseguito una valutazione con:
1) test psicometrici di approfondimento a)

MMSE (vn: 27/30, nota AIFA 85)¹⁵; 2) MoCA (vn: $\geq 26/30$)¹⁶; 2) valutazione funzionale delle Attività Strumentali della Vita Quotidiana con la scala IADL (normale: 8/8)¹⁷; 3) stadiazione delle demenze con la *Clinical Dementia Rating scale* (CDR)¹⁸. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC o RM encefalo e a esami del sangue (emocromo, funzionalità epato-renale, assetto glico-lipidico, TSH, folati, B12). I dati sono relativi a 169 soggetti valutati nel biennio 2013 e 2014.

Risultati

Femmine 51%; età media $71,6 \pm 8,1$; scolarità $7,9 \pm 4$. Il campione è stato classificato in 3 sottogruppi in base allo stadio clinico: 1) normale (CDR 0, 42 paz., 25%); 2) demenza preclinica (lieve deterioramento cognitivo - MCI) (CDR 0,5, 83 paz., 49%); 3) demenza lieve (CDR 1, 44 paz., 26%) (Tab. I). I valori di riferimento del GPCog sono stati confermati: i 3 sottogruppi hanno una differenza significativa dei punteggi del GPCog correlata ai punteggi di esercizio del test. Caratteristica del GPCog è la capacità

FIGURA 1.

Algoritmo per il “case-finding” dei pazienti con deterioramento cognitivo (da www.demenzemedicinagenerale.net/strumenti-diagnostici/test).

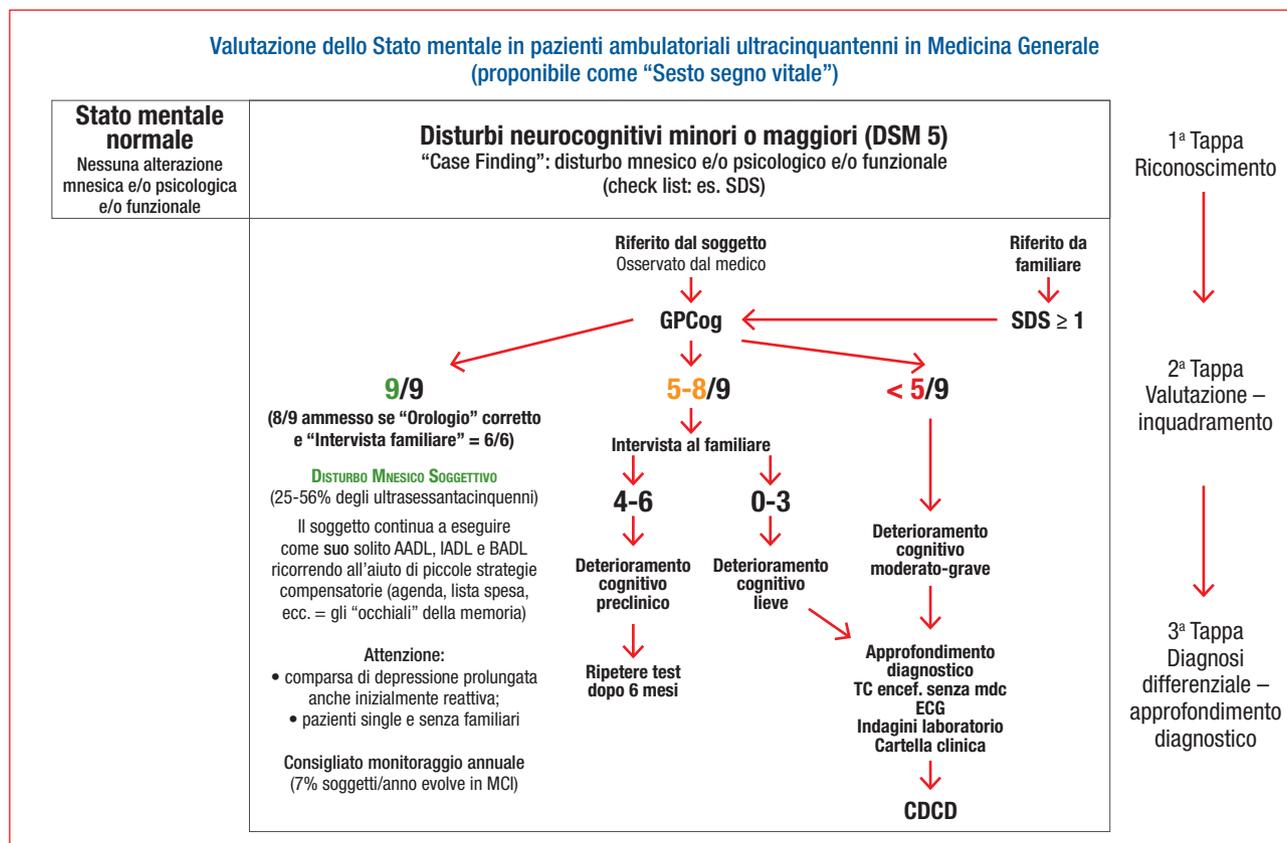


TABELLA I.

Caratteristiche anagrafiche, psicometriche e funzionali dei pazienti del Distretto Ovest di Ferrara.

	CDR 0	CDR 0,5 (MCI)	CDR 1	
Età	67,5 ± 8,7	72,3 ± 7,7	75,3 ± 6,4	
Scolarità	10,2 ± 4,4	7,1 ± 3,3	7,9 ± 4,7	
GPCog	8,21 ± 1,1	5,9 ± 2,1	2,77 ± 1,6	p < 0,001*
MMSE	28,4 ± 1,5	25,5 ± 2,2	22,5 ± 1,9	p < 0,001*
MoCA	25,9 ± 2,1	20,5 ± 3,1	16,7 ± 2,8	p < 0,001*
IADL	7,9 ± 0,3	7,4 ± 1,1	5,8 ± 1,7	p < 0,001*

* Analysis of Variance (Analisi della Varianza).

di individuare tempestivamente i pazienti ambulatoriali con deterioramento cognitivo anche in fase preclinica, come indicano le IADL pressoché normali nel gruppo CDR 0,5. Questa caratteristica è sovrapponibile a quella di MoCA, test specifico per valutare il MCI¹⁹ e superiore a quella del MMSE. Infatti il MMSE evidenzia una ridotta variazione di punteggio tra il gruppo senza demenza (CDR 0) e con demenza preclinica (CDR 0,5), che conferma la ridotta sensibilità del test nel distinguere i pazienti con MCI da quelli normali, poiché riportano valori normali o appena al di sotto della norma.

L'esperienza della Medicina di Gruppo/Rete di Tavagnacco, Udine²⁰

Quattro MMG (5.300 assistiti) afferenti alla Medicina di Gruppo/Rete (MdG/R) di Tavagnacco hanno deciso di migliorare la propria capacità diagnostica e di intervento sulla demenza, differenziandola da altre patologie neurologiche o psichiatriche comuni. A questo scopo hanno inserito la valutazione psicometrica tramite GPCog a integrazione del Protocollo per sospetto di demenza operativo nell'Area Vasta Udinese. Gli esami del protocollo sono:

- laboratorio: emocromo, funzionalità epato-renale, assetto glico-lipidico, TSH, folati, cobalamina, ab anti borrelia e TPHA;
- strumentali: TAC cerebrale senza mezzo di contrasto.

Metodi

Dal gennaio 2016 al settembre 2017, la MdG/R ha somministrato il GPCog agli

ultracinquantenni secondo la metodica del "case-finding".

Sono stati esclusi i pazienti affetti da: epilessia, psicosi grave, pazienti già in trattamento con farmaci per decadimento cognitivo o con grave deficit sensoriale visivo/acustico. È stato seguito l'algoritmo di valutazione (Fig. 1) che, in base all'esito, portava a intraprendere percorsi diagnostici differenti per i pazienti:

- patologici (< 5/9): richiesta di esami di laboratorio, TAC cerebrale e valutazione neurologica;
- borderline (5-8/9): intervista al familiare
 - se intervista riportava punteggio 0-3/6, compatibile con deterioramento cognitivo patologico, si è proceduto come per i pazienti patologici;
 - se intervista riportava punteggio 4-6/6, compatibile con lieve deterioramento cognitivo, si sono richiesti esami di laboratorio e si è attivata la "presa in carico" del paziente mediante il monitoraggio ambulatoriale periodico semestrale/annuale, senza invio al neurologo;
- normali (9/9): si è indagata l'eventuale presenza di problematiche di tipo psichiatrico.

Risultati

80 pazienti valutati con GPCog: positivi: 26 (33%); borderline: 43 (53%); negativi: 11 (14%).

Casi patologici

Dei 26 pazienti patologici, 21 hanno accettato approfondimento diagnostico e quindi sono stati avviati al CDCD; 5 lo hanno

rifiutato. Tutti i 21 pazienti hanno avuto conferma di demenza: 20 affetti da una forma primaria e 1 da demenza secondaria a scompenso diabetico (emoglobina glicata: 13,5%). 12 pazienti hanno iniziato la terapia con farmaci anticolinesterasici (donepezil, rivastigmina) o con memantina.

Casi borderline

43 pazienti: per 12 non è stato possibile effettuare l'intervista al familiare per assenza di rete socio-familiare o familiare non reperibile/disponibile.

Dei rimanenti 31 casi:

- 13 con intervista al familiare 0-3/6, compatibile con deterioramento cognitivo patologico. 12 hanno accettato di effettuare approfondimento diagnostico al CDCD: 5 hanno ricevuto diagnosi di demenza e sono rimasti in carico al CDCD. I rimanenti 7 pazienti continuano monitoraggio periodico dal MMG curante;
- 18 con intervista al familiare 4-6/6, compatibile con lieve deterioramento cognitivo, 9 sono risultati carenti di folati o di cobalamina e trattati con supplementazione vitaminica dal MMG. Tutti i pazienti sono monitorati periodicamente dal MMG curante.

Casi negativi

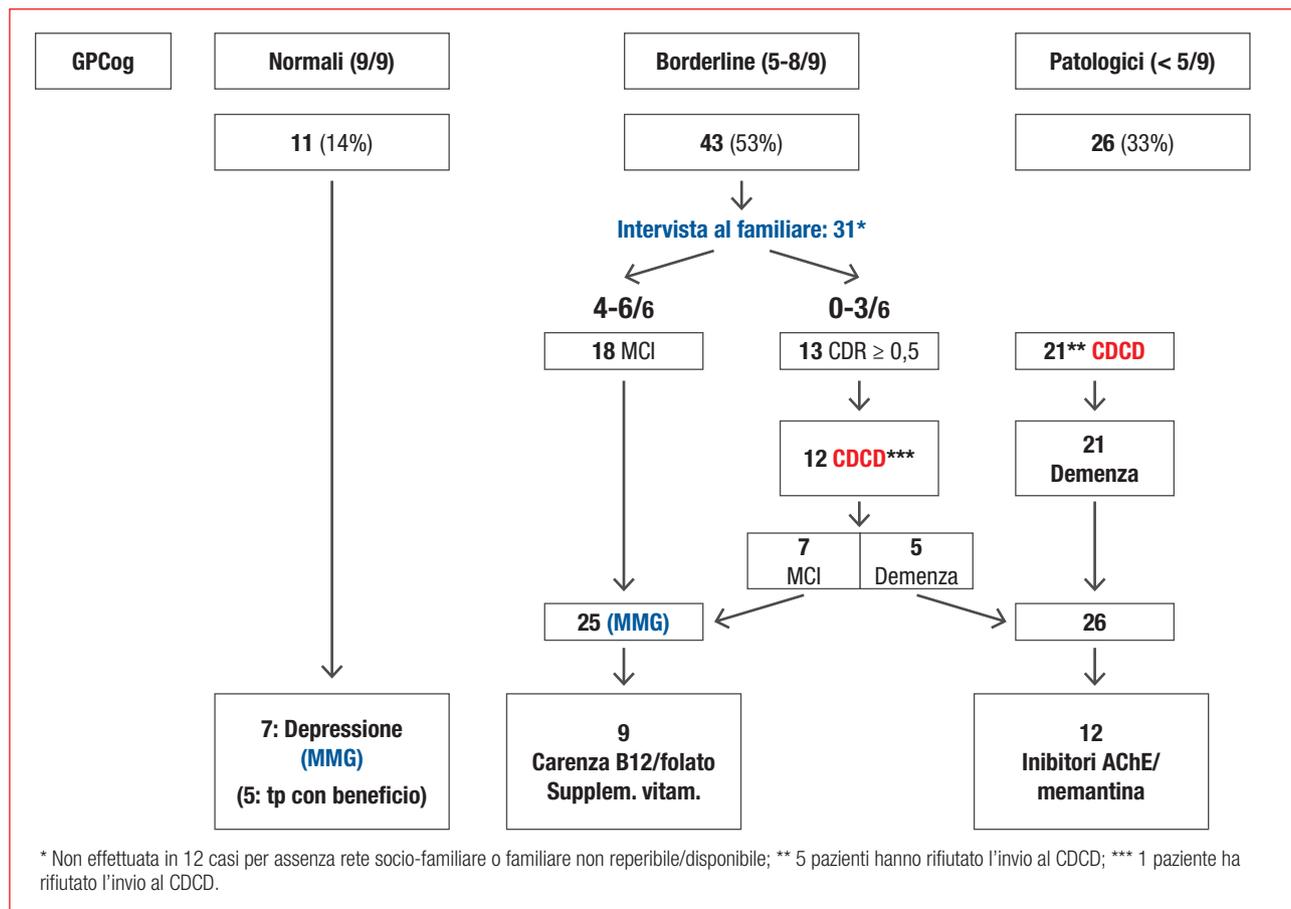
Per 7 degli 11 casi negativi è stata posta diagnosi di depressione tramite il colloquio con il paziente, quando se ne conoscevano le problematiche familiari e sociali contestuali, o altrimenti con il supporto della scala PHQ-9. 5 pazienti hanno accettato la terapia antidepressiva con esito positivo sul quadro clinico.

Anche l'esperienza della MdG/R di Tavagnacco conferma che il GPCog è in grado di cogliere tempestivamente il deterioramento cognitivo anche in fase preclinica/borderline. Di rilievo il rapporto tra il tempo impiegato nell'esecuzione del test (3-5 minuti) e gli outcome finali:

- pazienti normali: sono state considerate diagnosi alternative, *in primis* la depressione, con presa in carico da parte del MMG curante per terapia e monitoraggio;
- pazienti borderline: il 36% è stato trovato in stato carenziale vitaminico e quindi trattato quando altrimenti non lo sarebbe

FIGURA 2.

Medicina di Gruppo/Rete di Tavagnacco, (UD): percorsi e outcome dei pazienti valutati con GPCog nel periodo gennaio 2016 - settembre 2017.



stato; i 25 pazienti (58%) che non hanno ricevuto diagnosi di demenza sono monitorati semestralmente dai curanti;

- pazienti patologici: il 100% dei pazienti inviati al CDCD ha ricevuto conferma di demenza e il 48% è stato avviato a trattamento farmacologico specifico.

Dal punto di vista pratico, nei pazienti borderline si è riscontrata una criticità legata al contatto con il familiare: in 12 casi il paziente è senza rete socio-familiare o comunque il familiare non è stato reperibile.

Conclusioni

Le due esperienze hanno dimostrato che il GPCog è in grado di determinare correttamente il funzionamento cognitivo del paziente nel medesimo tempo che si impiega a determinare la glicemia e controllare la pressione arteriosa. Il GPCog consente di cogliere la presenza di deterioramento cognitivo preclinico con sensibilità superio-

re al MMSE ed è ben accettato dai pazienti. Di rilievo inoltre l'elevato riscontro incidentale di depressione nei pazienti normali che lamentano deflessione cognitiva e l'elevata percentuale di pazienti con deterioramento cognitivo preclinico (circa 30%) che pertanto richiedono un monitoraggio almeno annuale, per verificare l'eventuale conversione in forma conclamata, documentata nel 15-20% dei casi.

Si può ragionevolmente sostenere quindi che l'algoritmo per il "case-finding" dei pazienti con deterioramento cognitivo mediante il GPCog consente al MMG di:

1. effettuare un veloce e tempestivo inquadramento diagnostico con invio, se necessario, del paziente ad approfondimento diagnostico al CDCD;
2. dirimere le problematiche cognitive da quelle psichiatriche, in particolare per gli esordi o le riacutizzazioni di depressioni lievi/moderate;
3. effettuare la "presa in carico" multidimensionale dei pazienti non dementi (depressione, stati carenziali, MCI) tramite monitoraggio e attivazione della rete socio-familiare di supporto al paziente;

4. effettuare la "presa in carico" multidimensionale dei pazienti cognitivamente compromessi che rifiutano approfondimento diagnostico mediante attivazione della rete socio-familiare per la necessaria sorveglianza del paziente per sorvegliare:

- l'aderenza corretta a politerapie complesse quali antidiabetici, TAO, NAO, diuretici, psicofarmaci, ipotensivi, lassativi ecc.
- la sicurezza del paziente e terzi: ad esempio guida auto;
- la responsabilità del paziente: ad esempio gestione economica, atti di compravendita ecc.

Riteniamo pertanto utile inserire GPCog nella cartella clinica informatizzata del MMG.

La capacità della MG di potere disporre di strumenti semplici e affidabili è l'architrave portante per affrontare le sfide poste dai nuovi scenari sanitari, in particolare nelle aree della prevenzione, della cronicità e della fragilità, per dare quindi senso compiuto al *New Deal* che la MG ha saputo intraprendere con largo anticipo rispetto ai tempi.

Ringraziamenti

Si ringraziano i MMG: Annalisa Camerani, Anna Tangerini, Gianfranco Salvi del Distretto Ovest dell'AUSL Ferrara, per la collaborazione prestata.

Bibliografia

- 1 Buntinx F, De Lepeleire J, Louis Paquay J, et al. *Diagnosing dementia: no easy job*. BMC Family Practice 2011;12:60-4.
- 2 Pirani A, Benini L. *La malattia di Alzheimer o la malattia di Alzheimer-Perusini? Una pagina di storia della medicina che parla italiano - 2016*. www.demenzemedicinagenerale.net/1-isola.
- 3 O'Brien JT, Thomas A. *Vascular dementia*. Lancet 2015;386:1698-706.
- 4 Bang J, Spina S, Miller BL. *Frontotemporal dementia*. Lancet 2015;386:1672-82.
- 5 Galvin JE. *Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score*. Alzheimer's Dementia: Diagn Assess Dis Monit 2015;1:316-24.
- 6 Pond D, Brodaty H. *Diagnosis and management of dementia in general practice*. Aus Family Phys 2004;33:789-93.
- 7 Graham J. *New toolkits help physicians detect, diagnose, and manage dementia*. JAMA 2017;318:1310-2.
- 8 Pirani A, Benini L, Marchi R, et al. *Dal deterioramento psico-cognitivo alle demenze: proposta per un modello operativo/formativo per la medicina generale*. Parte 1° Rivista SIMG 2014;(6):9-20; Parte 2° Rivista SIMG 2015;(1):12-7.
- 9 Alzheimer Europe. *Dichiarazione di Glasgow* (<http://alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Glasgow-Declaration-2014/Other-languages/Italiano>).
- 10 Biggio G, Brignoli O, Bruni AM, et al. *Depressione dell'anziano nell'ambulatorio del MMG: dai sintomi alla terapia*. SIMG Supplemento Febbraio 2017.
- 11 Brodaty H, Pond D, Kemp NM, et al. *The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice*. J Am Geriatr Soc 2002;50:530-4.
- 12 Pirani A, Brodaty H, Martini E, et al. *The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice*. Int Psychogeriatrics 2010;1:82-90.
- 13 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM-V, 5th edn. Washington, DC 2013.
- 14 Bianchetti A, Brignoli O. *Le manifestazioni iniziali delle demenze*. In: Guaita A, Trabucchi M, eds. *Le demenze. La cura e le cure*. Sant'Arcangelo di Romagna: Maggioli Editore 2016, pp. 29-58.
- 15 Magni E, Binetti G, Bianchetti A, et al. *Minimal state examination: a normative study in Italian elderly population*. Eur J Neurol 1996;3:1-5.
- 16 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild Cognitive Impairment* J Am Geriatr Soc 2005;53:695-9.
- 17 Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist 1969;9:179-86.
- 18 Morris JC. *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules*. Neurology 1993;43:2412-4.
- 19 Reuben DB, Herr KA, Pacala JT, et al. *Dementia*. In: *Geriatrics at your fingertips*, 16th edition. New York, NY: The American Geriatric Society 2014, pp. 70-7.
- 20 Ricci C, Casatta L, Lovascio S, et al. *GPCog: un test per la demenza facile e utile nell'ambulatorio del Medico di Medicina Generale?*. Relazione presentata al 33° Congresso Nazionale SIMG, Firenze, novembre 2016.

Terapia farmacologica combinata del dolore: l'asso nella manica del medico di medicina generale

Cesare Bonezzi¹, Pierangelo Lora Aprile², Diego Fornasari³

¹ Centro di Terapia del Dolore, Istituto Clinico Maugeri, Pavia; ² Medico di Medicina Generale, SIMG Desenzano del Garda, Brescia; ³ Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università di Milano

Introduzione

Alcune recenti acquisizioni nel campo della patofisiologia del dolore stanno modificando l'approccio farmacologico al dolore. La scelta razionale dei farmaci appropriati è dettata dalla possibilità di identificare il *Pain Generator* e i meccanismi patogenetici del dolore, al fine di riconoscere e tipizzare il dolore nocicettivo (infiammatorio e meccanico-strutturale), neuropatico e mixed.

Il solo esame clinico, se opportunamente condotto, consente già di scegliere in modo razionale i farmaci e per il medico, in particolare il medico di medicina generale (MMG); ciò è molto rilevante poiché non disponendo di strumenti e di indagini da effettuare nel suo ambulatorio, che possono permettere di conoscere la causa del dolore, si trova nella necessità di impostare una terapia d'attesa. Per una razionale scelta dei farmaci per il controllo del dolore la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) ha messo a punto un algoritmo per l'identificazione dei meccanismi patogenetici del dolore. La prescrizione di più farmaci contemporaneamente, mirati a controllare ogni meccanismo identificato con la visita è alla base della cosiddetta terapia combinata¹.

L'azione diventa "sinergica", e quindi più efficace, associando volta a volta farmaci che agiscono a livello periferico sui nocicettori (antinfiammatori e steroidi), a livello della fibra nervosa (inibitori dei canali del sodio) e a livello sinaptico come modulatori (paracetamolo, oppiacei, alfa-2delta ligandi, antidepressivi).

L'interesse per la terapia combinata sta

inoltre nel fatto che questa modalità permette, in certi casi, di agire con dosi di farmaco mediamente più basse, per cui è possibile che diminuiscano l'incidenza degli effetti indesiderati dose-dipendenti e gli effetti legati alle interazioni.

Per contro, associare più farmaci, espone ad alcuni rischi.

Il primo rischio è legato alla possibile minor aderenza della popolazione alla terapia prescritta. La *World Health Organization* (WHO) afferma che la non-aderenza ai farmaci è un fenomeno serio, di vaste dimensioni e con notevoli conseguenze sia per i singoli pazienti, sia per la comunità².

Un ulteriore rischio della somministrazione di più farmaci per il controllo del dolore è relativo al paziente anziano o molto-anziano in politerapia. In questo caso il MMG si trova a dover scegliere un regime terapeutico appropriato, rispettando il delicato equilibrio tra i vantaggi reali che il controllo del dolore potrebbe comportare sulla qualità di vita e il rischio di interazioni farmacologiche e/o di effetti indesiderati, spesso complicati da conseguenze anche gravi. Tuttavia, nei confronti della terapia del dolore, è più facile rilevare una discriminazione omissiva nei riguardi dell'anziano fragile e alcuni studi condotti negli Stati Uniti³, confermati da analoghi studi in Italia⁴, dimostrano che quanto più un soggetto è anziano e tanto meno ha possibilità di ricevere farmaci analgici.

Lo scopo di questo articolo è quello di focalizzare l'attenzione sulla terapia di combinazione, quale metodo razionale per il controllo del dolore e discutere sui punti di forza e di debolezza della sua applicazione

nella pratica clinica nell'ambito delle cure primarie.

Aspetti di fisiopatologia del dolore per una terapia "combinata"

Molto è stato detto e scritto in merito alla fisiopatologia del dolore e vi sono alcuni aspetti fondamentali che devono essere presi in considerazione per poter comprendere il paziente e soprattutto il dolore.

In primo luogo è di fondamentale importanza distinguere il dolore fisiologico da quello patologico. Il primo è il risultato di uno stimolo intenso (meccanico, chimico o termico) sui terminali tissutali del primo neurone sensitivo. L'intensità deve essere superiore al cosiddetto valore "soglia", che varia da persona a persona e da momento a momento, ma non tale da ledere i tessuti. Possiamo considerare fisiologico il dolore provocato da un schiaffo, dall'acqua della doccia prima che raggiunga la temperatura da scottarci. Ma attenzione, perché possiamo definire fisiologico anche il dolore che avvertiamo durante una corsa per affaticamento muscolare, anche quello che proviamo nel dente privato dalla dentina al contatto con uno stimolo freddo, o ancora quando la cartilagine del ginocchio degenera lasciando i terminali nocicettivi dell'osso subcondrale esposti allo stimolo sovrasoglia del peso corporeo (dolore meccanico strutturale). In tutti questi casi la soglia dei nocicettori è normale, ma lo stimolo è superiore al valore di soglia di quei terminali.

Il dolore patologico è invece la conseguen-

za di un danno dei tessuti del nostro corpo (dolore nocicettivo) o del sistema somato-sensoriale ovvero delle vie che conducono alle strutture encefaliche la sensibilità dolorosa e quella tattile rispettivamente lungo la via spinotalamica e la via lemniscale (dolore neuropatico). I due distinti danni, frutto di lesioni traumatiche o di patologie differenti tra loro, generano meccanismi patogenetici del dolore di diversa natura separati o diversamente associati.

Nelle forme di dolore acuto i meccanismi responsabili hanno un breve decorso, possono essere facilmente controllati o terminare nel giro di pochi giorni. I meccanismi possono però persistere nel tempo se continuamente generati dalla patologia sottostante non diagnosticata, non controllata. Questo dolore persistente (infiammazioni articolari, miofasciali, sindrome post-traumatiche, ecc.) non va confuso con il dolore definito cronico, dove vi possono essere due eventualità: la prima è costituita dalle patologie non guaribili (patologie reumatiche, degenerative), la seconda da quei casi in cui i meccanismi che generano il dolore non sono curabili. Questi meccanismi sono correlati a un'attività spontanea dei neuroni del sistema nervoso centrale (che non necessita di impulsi afferenti) e che si genera per gravi lesioni della via nocicettiva (deafferentazione) o a gravi condizioni di ipereccitabilità dei neuroni spinali.

I meccanismi patogenetici del dolore

Il dolore patologico è sempre collegato a una condizione di abbassamento della soglia di stimolazione che definiamo con il termine di "ipereccitabilità" e distinguiamo 3 condizioni ⁵.

L'ipereccitabilità del terminale nocicettivo o "sensibilizzazione periferica"

La causa di questa ipersensibilità va ricercata nella liberazione nel tessuto lesso di sostanze (prostaglandine, citochine, ioni idrogeno, bradichinina e altro), che legandosi ai recettori posti sul terminale nocicettivo tissutale determinano un abbassamento della soglia dei recettori agli stimoli chimici, meccanici e termici e modificazioni nei canali del sodio responsabili dell'insorgenza

del potenziale d'azione e quindi dell'impulso. Ne risulta una condizione di elevata eccitabilità del terminale al punto che stimoli di intensità modesta e quindi sottosoglia (che in ogni altra parte del corpo non sono in grado di dare origine a un impulso nocicettivo e a dolore) sono ora in grado di generare dolore (allodinia) ⁶.

Se la condizione di ipereccitabilità è tale da annullare la soglia assistiamo alla presenza di un dolore spontaneo. Il dolore spontaneo è dunque più grave di quello evocato. L'abbassamento del valore di soglia ci spiega come la stessa temperatura corporea sia in grado di evocare dolore. È chiaro che l'obiettivo primario di cura in questi casi è quello di annullare l'azione delle sostanze della flogosi.

L'ipereccitabilità del secondo neurone spinale

Gli impulsi provenienti dalla periferia raggiungono le corna posteriori del midollo spinale, dove passano dal primo al secondo neurone. Questo passaggio viene definito con il termine di "trasmissione" ed è caratterizzato dalla liberazione (all'arrivo dell'impulso dalla periferia) da parte dell'elemento presinaptico nello spazio compreso tra il terminale presinaptico e il secondo neurone, di "neurotrasmettitori" capaci di legarsi ai recettori del secondo neurone e di indurre l'origine di un potenziale. La trasmissione può essere modulata in qualsiasi momento da sostanze endogene (endorfine, inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina, endocannabinoidi, ecc.) o da farmaci come il paracetamolo, gli oppioidi, gli antidepressivi triciclici, ecc.). Quando il meccanismo patogenetico periferico persiste, è continuo e invia ai neuroni spinali impulsi di elevata frequenza (si pensi alle lesioni dei tessuti muscoloscheletrici e viscerali) ovvero di elevata intensità, si genera una condizione di ipereccitabilità dei neuroni spinali (cosiddetta "sensibilizzazione spinale") coinvolgendo sia i neuroni specifici (NS) e sia i cosiddetti neuroni ad ampio spettro dinamico (WDRN), posti più profondamente nelle corna posteriori spinali. In queste condizioni di ipereccitabilità i NS, abbassando la loro soglia di stimolazione, si attivano rapidamente e aumentano la frequenza di scarica e quindi il dolore, mentre i WDRN, neuroni complessi a cui afferiscono sia fibre noci-

cettive che tattili e che per loro natura sono in grado di discriminare le sensazioni tattili da quelle dolorose, una volta resi ipereccitabili perdono ogni capacità discriminativa e un impulso tattile, proveniente dalla cute dello stesso segmento spinale interessato dalla lesione, dà origine a una sensazione dolorosa di diversa entità ⁷. Tutto questo comporta che il paziente avverte più dolore di quello generato dai soli neuroni periferici, avverte dolore in un'area estesa rispetto alla semplice area della lesione, e infine si accorge che basta uno stimolo pressorio, o addirittura lo sfioramento del vestito sulla cute (sana) posta in corrispondenza della lesione, per sentire dolore o una sensazione sgradevole (allodinia secondaria).

In questi casi l'obiettivo terapeutico è quello di ridurre l'ipereccitabilità della sinapsi spinale dove avviene la trasmissione tra il primo e il secondo neurone. In queste condizioni di ipereccitabilità sono ancor più importanti i farmaci che agiscono sulla sinapsi spinale.

Quando il sistema somato-sensoriale viene interessato da una lesione, dove si sviluppa il sito ectopico (dolore neuropatico), a livello del ganglio del primo neurone e soprattutto a livello della sinapsi spinale, avvengono modificazioni importanti. I neuroni gangliari delle fibre lese possono generare impulsi e divengono sensibili alle catecolamine. A livello presinaptico si moltiplicano i canali del calcio contribuendo all'aumento dell'eccitabilità e alla liberazione di neurotrasmettitori. I sistemi inibitori riducono la loro attività, contribuendo all'ipereccitabilità del secondo neurone che a sua volta può andare incontro a modificazioni recettoriali ⁸. Questi complessi fenomeni ci spiegano il motivo per cui il dolore neuropatico sia difficilmente controllabile e il motivo per cui vengono prescritti farmaci come i gli alfa2-delta ligandi (gabapentin e pregabalin), gli antidepressivi triciclici, il clonazepam e altri ancora ⁹.

L'ipereccitabilità del sito ectopico (dolore neuropatico periferico)

Dopo una lesione di un nervo periferico e delle fibre che vi decorrono, nella sede di lesione si sviluppa un "sito ectopico", ovvero un tratto delle fibre da cui partono gli impulsi e originano le diverse sensazioni, dal dolore costrittivo o bruciante, alle parestesie o alla scarica elettrica. La capacità

di generare impulsi è strettamente correlata all'aumento di canali del sodio nella zona lesa delle fibre. Questi canali sono in grado di rendere quella zona capace di generare impulsi sia spontaneamente e sia soprattutto per stimoli esterni di varia natura, come uno stimolo meccanico (intrappolamento) o da fattori flogistici o ischemici. La scelta terapeutica si basa dunque su farmaci ad azione sui canali del sodio e sulla soppressione degli stimoli esterni (vedi la decompressione del mediano al tunnel carpale).

La terapia “combinata”

Dopo aver visitato il paziente, definiti i meccanismi patogenetici coinvolti sulla base delle conoscenze fisiopatologiche e dei segni e sintomi rilevati, possiamo scegliere la terapia da prescrivere¹⁰. Non si tratta più di decidere la terapia sulla base dell'intensità del dolore, ma su elementi clinici precisi e monitorabili rilevati nel singolo paziente¹¹. Il termine “combinata” vuole significare che, come è necessaria una sequenza di numeri prestabiliti per aprire una cassaforte (combinazione), è indispensabile associare i farmaci in base a criteri prestabiliti e agendo contemporaneamente sui diversi meccanismi patogenetici coinvolti.

Al fine di ottenere la massima efficacia e i minimi effetti collaterali è importante scegliere farmaci in base alla loro differente sede d'azione e alla differente azione farmacologica, tenendo conto delle possibili interazioni, dei differenti effetti collaterali, valutando i dosaggi opportuni¹². Si ottiene così un'analgesia bilanciata.

Non possiamo parlare di terapia combinata quando utilizziamo farmaci che agiscono sullo stesso meccanismo, anche se è vi può essere un risultato clinico migliore.

Con il termine di terapia multimodale intendiamo invece un approccio analgesico che associa farmaci a tecniche antalgiche, a terapie cognitivo-comportamentali e riabilitative, quando ci troviamo di fronte alle forme di dolore persistente o cronico.

Sulla base di quanto fin qui scritto è possibile comprendere come sia indicato e utile associare un farmaco antinfiammatorio (FANS, steroide, Cox-B), al paracetamolo sin dal primo giorno di cura per agire contemporaneamente sul meccanismo dell'ipereccitabilità del terminale nocicettivo e sulla trasmissione sinaptica. In questo modo si

limita la partenza di impulsi e si modula il passaggio sinaptico. Questa strategia permette inoltre di ridurre i dosaggi dei farmaci e quindi gli effetti collaterali e delle potenziali interazioni.

Farmaci che contrastano l'ipereccitabilità del terminale nocicettivo

L'ipereccitabilità del terminale nocicettivo è determinata dall'abbassamento della soglia, causata dalla presenza di agenti sensibilizzanti, quali prostaglandine e citochine. L'intervento farmacologico è pertanto primariamente indirizzato alla riduzione della sintesi di questi mediatori, al fine di ripristinare la soglia fisiologica del nocicettore. I farmaci che possono essere impiegati sono gli inibitori delle ciclossigenasi, FANS tradizionali e COXIB, e i corticosteroidi. I primi hanno prevalenti effetti inibitori sulla sintesi dei prostanoidi (prostaglandine, prostaciclina e tromboxano), mentre i corticosteroidi inibiscono sia la sintesi delle citochine sia

l'espressione della COX-2 nelle cellule infiammatorie, pertanto interferendo anche con la sintesi di prostaglandine.

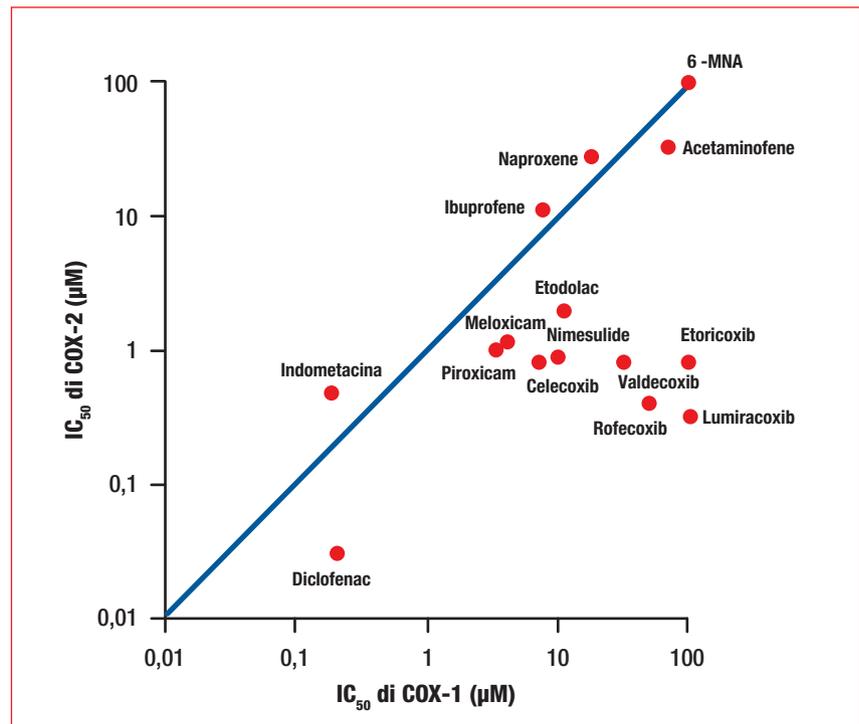
La Figura 1 illustra la potenza di differenti farmaci sulla COX-1 e sulla COX-2.

Come si può facilmente evincere dalla Figura, non esiste una netta separazione tra FANS tradizionali e COXIB: entrambi inibiscono la COX-1 e la COX-2 con variabile potenza. Ad esempio, etoricoxib e celecoxib inibiscono con elevata potenza la COX-2, ma tale potenza non è superiore a quella della nimesulide, del piroxicam o dell'indometacina. Viceversa, etoricoxib e celecoxib hanno modestissimi effetti sulla COX-1, motivo per cui vengono definiti selettivi. I più potenti inibitori della COX-2 sono il diclofenac (Fig. 1) e il ketorolac (non mostrato).

Per quanto riguarda l'inibizione della COX-1, tutti i FANS tradizionali inibiscono la COX-1 con variabile potenza, con conseguenze a livello della mucosa gastrica e aumentato rischio di lesività gastroenterica. Viceversa, nessuno dei FANS o COXIB è in grado di inibire la COX-1 piastrinica in maniera clini-

FIGURA 1.

Concentrazione inibitoria per la COX-1 e la COX-2 di diversi farmaci antinfiammatori non steroidei. La IC_{50} è la concentrazione di farmaco necessaria per inibire il 50% dell'attività della COX-1 e della COX-2 e definisce la potenza inibitoria del farmaco per quell'enzima. Trattandosi di una concentrazione inibitoria, più piccolo è il numero e maggiore sarà la potenza inibitoria del farmaco (da Patrignani et al., 2015, mod.)¹³.



camente significativa. Infatti per ottenere un effetto anti-piastrinico è necessario inibire almeno il 95% della COX-1 piastrinica¹⁴. L'unico FANS in grado di produrre una simile inibizione è l'acido acetilsalicilico, in quanto modifica in modo co-valente la COX-1 rendendola irreversibilmente inibita. In considerazione del fatto che le piastrine sono cellule prive di nucleo, incapaci di ri-sintetizzare l'enzima, l'effetto anti-piastrinico è persistente e ciò permette di usare, quotidianamente, l'acido acetil-salicilico anche a bassi dosaggi, poiché in modo vantaggioso esso non interferisce in maniera consistente con la COX-1 gastrica, comunque ottenendo un effetto antitrombotico. L'azione del TXA2 è fisiologicamente bilanciata dall'azione di sostanze ad azione vasodilatatoria e anti-aggregante prodotte dalle cellule endoteliali, tra cui spicca un altro prostanoide: la PGI2. La COX-2, espressa a livello basale dalle cellule endoteliali, è la principale responsabile della sintesi della PGI2 e la sua inibizione da parte dei FANS tradizionali e COXIB è alla base dell'aumentato rischio aterotrombotico a essi associato. Come detto, nessun FANS tradizionale può interferire con la produzione di tromboxano piastrinico. Pertanto, l'ipotesi che i COXIB aumentassero il rischio cardiovascolare (CV) aterotrombotico a causa di uno sbilanciamento sulla COX-2, con scarsi effetti sulla COX-1, mentre i FANS tradizionali, essendo più bilanciati, avrebbero un ridotto impatto sul rischio aterotrombotico, è priva di fondamento. Infatti, a parte l'acido acetilsalicilico, e con la possibile eccezione del naproxene in particolari condizioni di dosaggio e di frequenza di somministrazione^{15 16}, nessun FANS o COXIB inibisce la COX-1 a livelli clinicamente significativi. Pertanto, l'aumentato rischio aterotrombotico è probabilmente proporzionale alla potenza con la quale la COX-2 endoteliale viene inibita¹⁶. Pertanto, osservando la Figura 1, si può concludere che i FANS con minore impatto sul rischio aterotrombotico siano l'ibuprofene e il naproxene, che inibiscono moderatamente la COX-2 nelle cellule infiammatorie, così come nelle cellule endoteliali. Viceversa il diclofenac e il ketorolac possono essere considerati i FANS con maggiore potenza analgesica e antinfiammatoria, ma con maggiore rischio aterotrombotico. Bisogna infine ricordare gli effetti di FANS e COXIB sulle COX renali con effetti sul rias-

sorbimento di liquidi e la perfusione dell'organo. Pertanto, accanto a un rischio CV di natura aterotrombotica, bisogna anche considerare un rischio correlato alla comparsa o al precipitare di uno scompenso cardiaco. Pertanto farmaci che presentano una minore capacità inibitoria su COX-1 e COX-2, e quindi un ridotto impatto CV e gastro-enterico in termini di reazioni avverse, come l'ibuprofene, sono da preferirsi nel trattamento del dolore infiammatorio del paziente anziano e fragile.

Una generale eccezione sull'uso di FANS e COXIB riguarda il paziente in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Numerosi FANS inibiscono l'azione dell'acido acetilsalicilico; tra questi l'ibuprofene, il naproxene, la nimesulide, l'oxaprozin, il piroxicam, il dipirone¹⁷. Non interferiscono con l'azione antitrombotica dell'acido acetilsalicilico l'etoricoxib, il diclofenac, il ketorolac e il paracetamolo¹⁷. Controverso è il giudizio sul celecoxib che in alcuni articoli risulta interferire, mentre un recente lavoro esclude questa evenienza¹⁸. La distinzione tra FANS che inibiscono o non inibiscono l'azione dell'acido acetilsalicilico non sembra tuttavia immediatamente utilizzabile clinicamente. Infatti, con l'eccezione del paracetamolo, i farmaci che non interferiscono 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 vascolare¹⁹. I pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico 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 normali²⁰, non viene alterata. In linea con ciò, non esistono solide evidenze che l'assunzione di acido acetilsalicilico a basso dosaggio mitighi il rischio CV legato all'assunzione di FANS e COXIB. Possibili strategie per il trattamento del dolore infiammatorio in questa tipologia di pazienti sono l'uso dell'acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, 500 mg 3/die, anche in associazione a un analgesico, o l'uso di corticosteroidi, in pazienti che non presentino un diabete scompensato.

I corticosteroidi agiscono con un mecca-

nismo completamente distinto dai FANS. Essi, nelle cellule infiammatorie, inibiscono l'attivazione di un fattore di trascrizione, NFkappa B, che controlla la sintesi di numerose citochine, IL-1, IL-2, IL-6, TNFalfa, e di alcuni enzimi come la COX-2. Pertanto, i corticosteroidi riducono anche la sintesi di prostaglandine senza inibire direttamente la COX-2, ma prevenendone l'espressione genica. Poiché l'espressione della COX-2 endoteliale è indipendente da NFkappaB i corticosteroidi non sembrano avere un impatto diretto sul rischio aterotrombotico. Viceversa, potendo interferire con il riassorbimento di sodio e acqua a livello renale, i corticosteroidi nel medio-lungo periodo possono aumentare il rischio di scompenso.

Farmaci che contrastano l'ipereccitabilità del sito ectopico

La propagazione di impulsi dal sito ectopico alle corna posteriori del midollo spinale è primariamente un fenomeno di attivazione dei canali al sodio voltaggio-dipendenti, modificati per numero e per sottotipi espressi nell'ambito del dolore neuropatico. Per tale motivo l'uso di bloccanti di tali canali, come gli anestetici locali, lidocaina, o gli anticonvulsivanti, carbamazepina o fenitoina, può essere particolarmente utile, soprattutto nel contesto di una terapia di combinazione, in cui si possono associare farmaci analgesici centrali. Un farmaco particolare è l'amitriptilina che possiede peraltro un duplice meccanismo d'azione come più avanti specificato.

Nel caso della lidocaina è anche possibile utilizzarla in forma topica nel caso in cui il *pain generator* sia sufficientemente superficiale, cioè a non più di 1 cm di profondità dalla sede di applicazione. In particolare, il cerotto di lidocaina può essere utilizzato nel trattamento della neuralgia post-erpetica, con l'enorme vantaggio di annullare gli effetti sistemici del farmaco e quindi anche le reazioni avverse.

Farmaci che contrastano l'ipereccitabilità del secondo neurone

Rientrano in questa categoria di farmaci diverse molecole con azione inibitoria sulla

sinapsi spinale tra nocicettore e neurone spino-talamico.

Paracetamolo

Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, con i quali condivide le azioni antipiretica e analgesica, ma non quella antinfiammatoria. Tuttavia, anche se il paracetamolo è in grado di inibire *in vitro* la COX-1 e la COX-2, la sua potenza di inibizione è ridotta rispetto agli altri membri della classe (Fig. 1). Inoltre, l'azione del paracetamolo è inibita in situazioni di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati²¹. Per tale motivo il paracetamolo non possiede un'azione analgesica periferica sull'infiammazione e non è da considerare un antinfiammatorio. Il paracetamolo attraversa con grande facilità la barriera emato-encefalica, distribuendosi omogeneamente in tutto il sistema nervoso centrale (SNC).

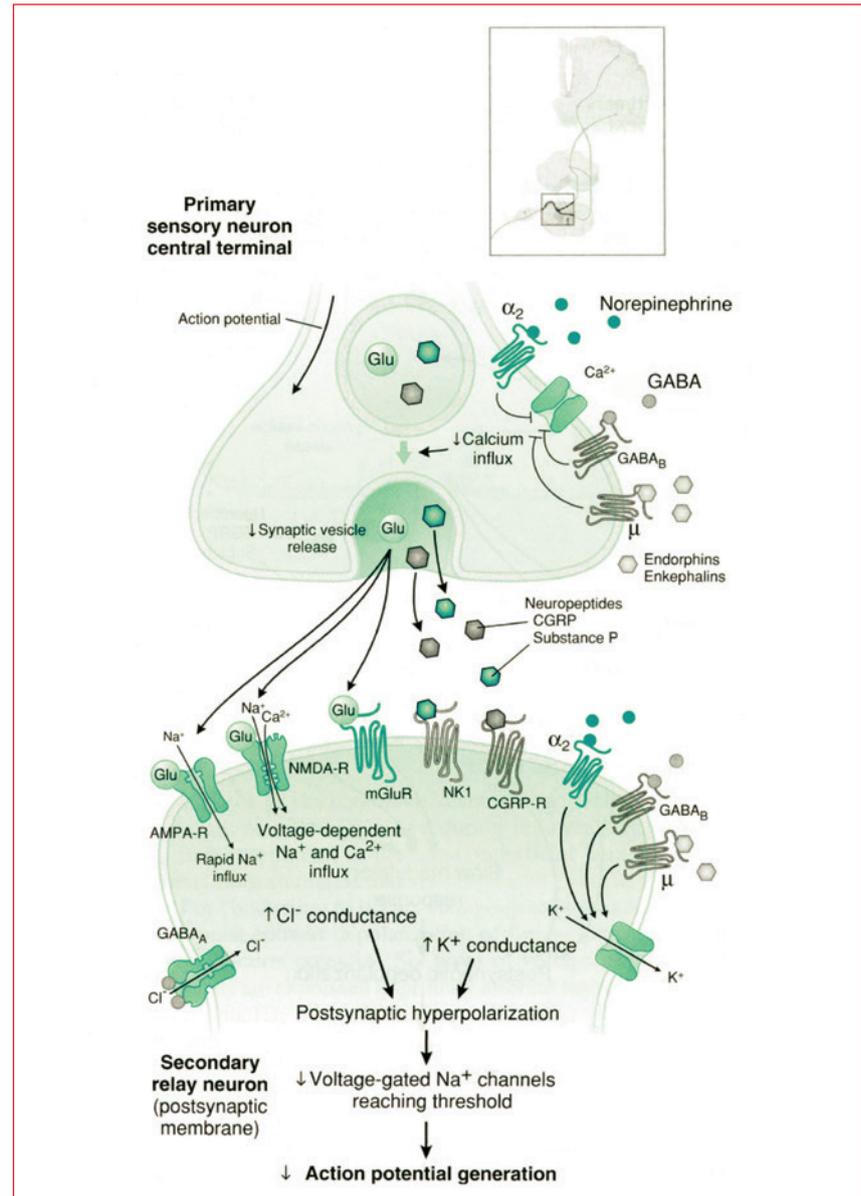
Nel SNC il paracetamolo, dopo deacetilazione a p-aminofenolo, è coniugato con l'acido arachidonico da parte dell'enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) formando N-arachidonil-fenolamina, meglio nota come AM404.

La struttura chimica dell'AM404 è molto simile a quella dell'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno noto. AM404 è un inibitore del trasportatore responsabile della ricaptazione dell'anandamide, causandone l'accumulo sinaptico ed extrasinaptico e prolungandone gli effetti farmacologici. Notoriamente il sistema endocannabinoide svolge un ruolo nell'analgesia²², pertanto il paracetamolo, attraverso il suo metabolita AM404, potenzia il tono endocannabinoide in numerose aree del sistema nervoso, con particolare riferimento ai gangli dorsali e alle corna posteriori del midollo spinale, dove il metabolita svolge parte della sua attività analgesica²³. Un secondo meccanismo d'azione dell'AM404 coinvolge i canali TRPV1. I TRPV1 sono stati originariamente descritti sulla superficie dei terminali nocicettivi periferici e partecipano al fenomeno di sensibilizzazione periferica che si realizza nel dolore infiammatorio, ma l'AM404 in periferia non si forma (l'enzima si trova soltanto nel SNC).

I TRPV1 sono presenti in diverse aree del SNC, tra cui i neuroni del grigio periacque-

FIGURA 2.

Principali bersagli molecolari dei farmaci con attività diretta sulla sinapsi spinale (da Golan et al., 2007, mod.)²⁴.



duttale dal quale origina la via bulbospinale discendente inibitoria, che liberando serotonina nelle corna posteriori del midollo spinale inibisce la trasmissione sinaptica e svolge quindi azione analgesica. Pertanto, il paracetamolo attraverso il suo metabolita AM404, stimolando i TRPV1 presenti nel grigio periacqueduttale, potenzierebbe l'attività della via discendente, che liberando serotonina attiverebbe interneuroni inibitori che esprimono ad esempio recettori serotoninergici 5HT₃²⁵. Pertanto, il paracetamolo possiede meccanismi d'azione unici e com-

plementari rispetto agli altri farmaci analgesici che ne giustificano l'uso costante nelle terapie di combinazione e in formulazioni a dosi fisse con oppiacei (codeina, tramadolo e ossicodone) e FANS (ibuprofene). Oltre a queste proprietà farmacodinamiche, il paracetamolo presenta un eccellente profilo di sicurezza che lo ha reso il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore in molte linee guida internazionali²⁶. Il suo uso è indicato nei pazienti più fragili, come gli asmatici sensibili ai FANS, i soggetti allergici ai salicilati, i pazienti con gravi patologie

CV, renali ed epatiche o con storia clinica di ulcera peptica.

Oppiacei

Gli oppiacei agiscono nelle corna posteriori del midollo spinale attraverso i loro recettori μ (Fig. 2). La stimolazione dei recettori μ presinaptici causa l'inibizione dei canali al calcio voltaggio-dipendenti, la cui apertura è necessaria alla fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana cellulare e quindi al rilascio di neurotrasmettitore. A livello post-sinaptico, la stimolazione dei recettori μ causa l'apertura dei canali al potassio, con conseguente iperpolarizzazione del neurone spino-talamico e sua ridotta eccitabilità. Pertanto gli oppiacei rendono il neurone di primo ordine "muto" e il neurone di secondo ordine "sordo". Gli oppiacei vengono solitamente classificati in oppiacei forti e oppiacei deboli, con riferimento improprio all'efficacia analgesica. Infatti, la codeina non è un oppiaceo debole, ma semplicemente un profarmaco che viene normalmente convertito in morfina dal CYP2D6 in una percentuale del 10%. Quindi 30 mg di codeina vengono solitamente convertiti in 3 mg di morfina: la codeina non è un oppiaceo debole è solo un oppiaceo a basso dosaggio. Il tramadolo è viceversa un oppiaceo debole per quanto riguarda la componente oppioide, ma possedendo un secondo meccanismo d'azione di potenziamento delle vie discendenti inibitorie, l'efficacia analgesica finale può essere paragonata a quella degli oppiacei maggiori.

Un altro approccio, forse più utile sul piano dell'utilizzazione clinica, è quello di classificare gli oppiacei sulla base della velocità d'insorgenza dell'effetto analgesico: SAO (*short-acting opioids*), LAO (*long-acting opioids*), ROO (*rapid onset opioids*).

I SAO trovano indicazione nel dolore acuto e ricorrente, i LAO nel trattamento del dolore persistente e cronico e i ROO nel trattamento del dolore episodico intenso da cancro.

Tra i SAO figura la codeina, che se è indistinguibile sotto il profilo farmacodinamico dalla morfina, presenta un profilo farmacocinetico completamente distinto. Infatti la codeina, a differenza della morfina, attraversa liberamente la barriera emato-encefalica e viene convertita in morfina dal CYP2D6 espresso nel SNC²⁷. Pertanto l'effetto analgesico della codeina è rapido

e anticipato rispetto a quello della morfina, facendone un farmaco di elezione nel trattamento del dolore acuto.

Ligandi della subunità alfa2-delta dei canali al calcio voltaggio-dipendenti

Con questo termine vengono identificati i gabapentinoidi, pregabalin e gabapentin, il cui meccanismo d'azione è quello di legarsi a questa subunità accessoria dei canali al calcio, modulandone l'attività. Come detto precedentemente, l'ingresso di calcio è responsabile del rilascio di neurotrasmettitore e maggiore è il numero di canali espressi, maggiore è la quantità di neurotrasmettitore rilasciato. Una situazione di aumento di canali al calcio a livello del terminale centrale del nocicettore si verifica nel caso in cui vi è lesione della fibra nervosa e quindi, come precedentemente detto, si instaura un sito ectopico ipereccitabile, come si trova nelle diverse forme di dolore neuropatico. I gabapentinoidi, legandosi alla subunità alfa2delta regolano il traffico cellulare dei canali promuovendone la rimozione della membrana cellulare²⁸. Quindi non bloccanti dei canali, ma regolatori del loro numero²⁹. Per tali motivi, i gabapentinoidi trovano indicazione elettiva e appropriata nel trattamento del dolore neuropatico. Poiché questi farmaci vengono eliminati dall'organismo senza subire metabolizzazione, sono scarsamente prони a interazioni farmacologiche su base metabolica, pertanto sono utili nelle terapie combinate.

Benzodiazepine

Come mostrato in Figura 2, il neurone spino-talamico esprime recettori GABA_A, che facendo passare ioni cloro lo iperpolarizzano, riducendone l'eccitabilità. Fisiologicamente, questi recettori sono stimolati dal GABA rilasciato da interneuroni, la cui attivazione da parte delle vie discendenti inibitorie è parte dei meccanismi di analgesia endogena. Le benzodiazepine modulano il recettore potenziando la risposta al GABA. Sebbene i presupposti farmacologici per l'uso delle benzodiazepine nel trattamento del dolore siano evidenti, il loro uso clinico è spesso stato controverso. Il clonazepam è la benzodiazepina che ha trovato applicazione nel trattamento del dolore neuropatico e in quelle forme di dolore associate a una componente muscolare spastica.

Antidepressivi

Le vie discendenti inibitorie che originano nel PAG (grigio peri-acqueduttale) e nel *locus coeruleus* sono costituite da neuroni che inviano i loro assoni nelle corna posteriori del midollo spinale dove liberano prevalentemente serotonina e noradrenalina, anche se la presenza di dopamina è stata chiaramente documentata. Serotonina e noradrenalina, direttamente a livello sinaptico ad esempio stimolando recettori alfa2 adrenergici, o indirettamente attraverso interneuroni, ad esempio la serotonina su interneuroni GABAergici o oppioidergici, inibiscono il passaggio di impulsi tra il nocicettore e il neurone spino-talamico.

Il potenziamento dell'attività di questi neurotrasmettitori ha un'importante valenza farmacologica. A tale scopo sono stati impiegati farmaci inibitori della ricaptazione di noradrenalina e serotonina, con particolare riferimento ai TCA (antidepressivi triciclici) e ai SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina). Tra i primi spicca il ruolo dell'amitriptilina, che presenta, come già detto, anche un'attività inibitoria sui canali al sodio voltaggio-dipendenti³⁰, e tra i secondi la duloxetine. I TCA sono considerati attualmente i farmaci più efficaci nel trattamento del dolore neuropatico³¹ ma, considerato il loro meccanismo d'azione, possono essere utilizzati in terapie di combinazione, anche a basso dosaggio, per il trattamento del dolore nocicettivo. Trovano poi indicazione anche nel trattamento della fibromialgia.

Conclusioni

Il moderno approccio al controllo del dolore non può ignorare che la combinazione di farmaci a diverso meccanismo d'azione può essere la strategia che permette di coniugare efficacia del trattamento, bassi dosaggi dei principi attivi, limitazione degli effetti collaterali e delle interazioni.

L'identificazione dei meccanismi patogenetici attraverso la visita medica, condotta con metodo, è fondamentale per la scelta dei farmaci da associare nella terapia combinata.

La scelta dei farmaci da associare deve seguire alcuni criteri.

Il primo criterio è che i farmaci abbiano meccanismi d'azione diversi in modo di

agire con sinergia e preferibilmente *in primis* che agiscano in siti diversi. È razionale e appropriato associare un farmaco ad azione periferica (FANS, steroide, Cox-B) con uno ad azione centrale (paracetamolo, oppiacei).

Un secondo criterio è quello di scegliere le associazioni di farmaci che non interferiscono con le condizioni patologiche pre-esistenti nel paziente. La percentuale sempre maggiore di anziani aumenta in modo esponenziale la presenza di cronicità e di politerapia. Le malattie CV sono quelle più frequentemente rappresentate, per cui in tali condizioni, tra i FANS, l'ibuprofene risulta essere il farmaco con più alto profilo di sicurezza, soprattutto se utilizzato in combinazione con analgesici centrali. Fra questi ultimi il paracetamolo a tutt'oggi è l'analgesico ritenuto più sicuro. Nei pazienti in terapia cronica con aspirina a basse dosi è necessario distinguere un trattamento molto breve, massimo di una giornata (in cui può essere appropriato l'uso di FANS come l'ibuprofene e il naprossene), da un trattamento che deve essere continuato per più giorni, in cui l'atteggiamento più prudente sembra essere l'utilizzo di acido acetil-salicilico a dosi piene (500 mg 3/die)³². Un terzo criterio riguarda le formulazioni dei farmaci. Associare due farmaci diversi può esporre al problema non irrilevante della aderenza terapeutica. È auspicabile che la ricerca farmacologica trovi in misura sempre maggiore combinazioni a dosi fisse di farmaci oggi già presenti e disponibili, come ibuprofene-paracetamolo, dextropropofene-tramadol, paracetamolo-codeina, paracetamolo-tramadol, paracetamolo-ossicodone), in modo da migliorare l'aderenza alla terapia del dolore.

In particolare, l'introduzione dell'innovativa combinazione paracetamolo-ibuprofene, sfrutta la sinergia e la complementarietà dei due principi attivi, con esposizione al basso dosaggio di un FANS di comprovata e consolidata sicurezza e di un analgesico centrale efficace e sicuro³³.

Di conseguenza, notevoli sono i risvolti per il paziente, che può contare sull'efficacia analgesica e antinfiammatoria della combinazione e un effetto analgesico più rapido e duraturo in tutte quelle condizioni infiammatorie associate a dolore. Nell'ambito della Medicina Generale il trattamento dei

disturbi infiammatori associati a dolore acuto sono assai frequenti e sono responsabili degli accessi non programmati dei pazienti allo studio del proprio medico. La maggior parte di questi disturbi sono relativi alle alte vie respiratorie (sinusiti, faringiti, laringiti, ecc.), alla cefalea e al mal di schiena (lombalgia acuta).

In particolare, nel *low back pain* acuto l'associazione paracetamolo-ibuprofene risulta essere più efficace del solo ibuprofene³⁴. L'associazione paracetamolo-ibuprofene consente di ridurre il rischio di incorrere in disturbi gastrici e di ridurre il rischio di eventuali errori posologici legati al numero elevato di compresse da assumere. Infine, affatto trascurabile, l'associazione offre il vantaggio di aumentare l'aderenza alla terapia prescritta dal medico.

Bibliografia

- 1 Mao J, Gold MS, Backonja MM. *Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies*. J Pain 2011;12:157-66.
- 2 World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: WHO 2003.
- 3 Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. *Management of pain in elderly patients with cancer*. SAGE Study Group. *Systematic assessment of geriatric drug use via epidemiology*. JAMA 1998;279:1877-82.
- 4 Landi F, Onder G, Cesari M, et al. *Pain management in frail, community-living elderly patients*. Arch Intern Med 2001;161:2721-4.
- 5 Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. *Cellular and molecular mechanisms of pain*. Cell 2009;139:267-84.
- 6 Dubin AE, Patapoutian A. *Nociceptors: the sensors of the pain pathway*. J Clin Invest 2010;120:3760-72.
- 7 Latremoliere A, Woolf CJ. *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity*. J Pain 2009;10:895-926.
- 8 Woolf CJ. *Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity*. Nature 1983;306:686-8.
- 9 Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, et al. *Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury*. J Physiol 2001;532:241-50.
- 10 Backonja MM, Irving G, Argoff CH. *Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain*. Curr Pain Headache Rep 2006;10:34-8.
- 11 Siddall P, Smith BH, Wallace M. *Pharmacotherapy for neuropathic pain*

in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162-73.

- 12 Curatolo M. *Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and method for finding the optimal combination*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2002;4:507-19.
- 13 Patrignani P, Patrono C. *Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs*. Biochim Biophys Acta 2015;1851:422-32.
- 14 Brune K, Patrignani P. *New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Pain Res 2015;8:105-18.
- 15 Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, et al. *Human pharmacology of naproxen sodium*. J Pharmacol Exp Ther 2007;322:453-60.
- 16 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.
- 17 Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfield T, et al. *Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets*. Eur J Pharmacol 2013;721:215-24.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev 2006;12:250-75.
- 22 Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, et al. *The role of the endocannabinoid system in pain*. Handb Exp Pharmacol 2015;227:119-43.
- 23 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.
- 24 Golan DE, Tashjian AH Jr, Armstrong EJ, et al., eds. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 2nd ed. Wolters Kluwer editore 2007.
- 25 Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. *TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception*. PLoS One 2010;5: pii: e12748.

- ²⁶ Kress HG, Untersteiner G. *Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option?* Curr Med Res Opin 2017;33:289-304.
- ²⁷ McMillan DM, Tyndale RF. *Nicotine increases codeine analgesia through the induction of brain CYP2D and central activation of codeine to morphine.* Neuropsychopharmacology 2015;40:1804-12.
- ²⁸ Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, et al. *The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities?* Trends Pharmacol Sci 2013;34:332-9.
- ²⁹ Hendrich J, VanMinh AT, Heblich F, et al. *Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin.* Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:3628-33.
- ³⁰ Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, et al. *Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics.* Pain 2003;103:49-55.
- ³¹ Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. *Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons.* J Neurosci 2005;25:2576-85.
- ³² Fornasari DMM, Lora Aprile P. *Dolore infiammatorio acuto in pazienti a rischio cardiovascolare in terapia con aspirina a basse dosi: una possibile opzione e una ipotesi suggestiva.* Rivista SIMG 2017;(5):56-64.
- ³³ Atkinson HC, Currie J, Moodie J, et al. *Combination paracetamol and ibuprofen for pain relief after oral surgery: a dose ranging study.* Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:579-87.
- ³⁴ Ostojc P, Radunovic G, Lazovic M, et al. *Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study.* Acta Reumatol Port 2017;42:18-25.

Iposodiemia nell'anziano: uno studio in Medicina Generale

Quali le implicazioni di questo importante squilibrio elettrolitico nella pratica quotidiana?*

Tecla Mastronuzzi, Gaetano D'Ambrosio, Ignazio Grattagliano

SIMG Bari e BAT

Introduzione

L'iposodiemia è definita come il riscontro di una concentrazione sierica di sodio inferiore a 135 mEq/L ed è la più comune alterazione elettrolitica, specialmente nei soggetti anziani. Una recente revisione sistematica della letteratura comprendente 53 studi ha evidenziato la presenza di lieve iposodiemia nel 22% dei pazienti geriatrici e nel 6% e 17% dei pazienti ricoverati rispettivamente in ospedale e unità di terapia intensiva¹. In altri studi, la prevalenza dell'iposodiemia è risultata del 4-7% in pazienti ambulatoriali anziani e del 19% nei residenti nelle case di cura¹⁻⁵.

Sebbene non sia chiaro se possa rappresentare un fattore prognostico sfavorevole o semplicemente rispecchiare la gravità delle condizioni sottostanti, è noto che l'iposodiemia è associata a outcome negativi nei pazienti anziani come suggerito da un aumento del tasso di morbilità e mortalità⁶⁻⁷. I sintomi che accompagnano l'iposodiemia possono essere lievi e non specifici (mal di testa, affaticamento, alterazioni dell'umore) quando la sua insorgenza è lentamente progressiva e il livello di sodio rimane leggermente al di sotto del range di normalità. Al contrario, quando il sodio sierico scende rapidamente a livelli molto bassi (< 125 mEq/L), le manifestazioni cliniche possono essere drammatiche con comparsa di letargia, confusione, disorientamento, spasmi tonico-clonici e coma⁸.

Le cause più frequenti di iposodiemia sono: la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH 35%), l'ipovo-

lemia (30%), l'ipervolemia (20%), l'uso di diuretici (8%), la polidipsia primaria (5%) e l'insufficienza surrenalica (2%)⁹. Mentre negli adulti la causa più frequente è l'ipovolemia, negli anziani è spesso difficile identificare una sola causa perché l'iposodiemia è multifattoriale^{10,11}.

Il processo diagnostico include l'anamnesi con particolare attenzione ai farmaci e ai test di laboratorio. La gestione si basa sulla correzione dei fattori precipitanti, tra cui sospensione o sostituzione di farmaci potenzialmente causali, e sul ripristino della sodiemia previa definizione e correzione della eventuale alterazione della volemia. L'ospedalizzazione si propone in caso di forme sintomatiche acute e gravi.

Di solito, i medici di medicina generale (MMG) osservano forme croniche e moderate di iposodiemia, che sono tuttavia ad alto rischio di trasformazione in forme sintomatiche gravi soprattutto in occasione del verificarsi di una grave comorbilità.

Oltre ai diuretici, che alterano direttamente l'omeostasi idro-elettrolitica, occorre prestare attenzione ad alcune classi di farmaci che includono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) i quali sono associati a iposodiemia in oltre il 30% dei casi¹². L'uso prolungato di alcuni farmaci antipertensivi e in particolare gli antagonisti del sistema renina-angiotensina (ACE-I/ARB), antiipertensivi, antiaritmici e inibitori della pompa protonica (PPI)¹³ può essere responsabile di iposodiemia nei pazienti più anziani.

Sebbene l'iposodiemia indotta da farmaci

rappresenti un noto e importante problema, in particolare nei pazienti anziani e nei pazienti fragili, molto poco è noto sulla sua rilevanza clinica e sulla sua gestione al di fuori delle casistiche ospedaliere.

Questo studio ha valutato retrospettivamente la prevalenza nella pratica clinica della Medicina Generale e la prognosi in termini di ospedalizzazione e morte dell'iposodiemia in soggetti over-65enni, la sua associazione con l'uso cronico di alcuni farmaci e la concomitante presenza di malattie croniche. È stato inoltre valutato il comportamento dei MMG in presenza di iposodiemia.

Metodi

I database di 19 MMG sono stati esaminati retrospettivamente per un anno (da gennaio a dicembre 2015). Sono stati estratti i dati dei pazienti di età superiore ai 65 anni che avevano testato i livelli di sodio nel siero e tra questi sono stati presi in considerazione i pazienti che mostravano iposodiemia (< 135 mEq/L) almeno in un'occasione. È stato estratto il dato relativo all'uso a lungo termine di alcune molecole farmacologiche note per poter causare iposodiemia (diuretici, ACE-I/ARB, SSRI, PPI, oppioidi, antiaritmici). In generale, un paziente è stato considerato trattato con una classe di farmaci in presenza di almeno due prescrizioni effettuate nel periodo di osservazione.

È stata valutata la presenza di patologie croniche (ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca cronica, cardiopatia

* 1° premio Abstract assegnato dal Comitato Scientifico del Congresso SIMG 2017.

TABELLA I.

Prevalenza delle patologie croniche nella popolazione in studio (n = 2569 pazienti con età > 65 anni).

Patologie croniche	Normosodiemici N (%)	Iposodiemici N (%)	p
Iperensione arteriosa	1851 (78,3%)	178 (86,8%)	0,004
Diabete mellito	727 (30,7%)	80 (39,0%)	0,014
Scompenso cardiaco	156 (6,6%)	38 (18,5%)	< 0,001
Coronaropatia cronica	334 (14,1%)	31 (15,1%)	0,073
Arterosclerosi	484 (20,5%)	48 (23,4%)	0,067
Cerebrovasculopatia cronica	107 (4,5%)	19 (9,3%)	0,003
Insufficienza renale cronica	561 (28,7%)	59 (28,8)	0,082

TABELLA II.

Utilizzo protratto di farmaci potenzialmente causa di iposodiemia nella popolazione in studio (n = 2569 pazienti con età > 65 anni).

Classi di farmaci	Normosodiemici N (%)	Iposodiemici N (%)	p
Diuretici	550 (23,7%)	78 (38,0%)	< 0,001
ACE-inibitori o sartani	1507 (63,7%)	148 (72,2%)	0,015
SSRI	152 (6,4%)	20 (9,8%)	0,068
Oppioidi	295 (12,5%)	38 (18,6%)	0,013
PPI	1196 (50,6%)	116 (56,6%)	0,100
Antiaritmici	104 (4,4%)	18 (8,8%)	0,048

ischemica, malattia cerebrovascolare cronica). È stato riportato il tasso di ospedalizzazione e morte durante i sei mesi successivi al primo accertamento di iposodiemia.

Infine, è stato valutato il comportamento dei MMG verificando la presenza di richieste di sodiemia, creatininemia e sodiuria nel mese successivo al riscontro di iposodiemia.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media ± deviazione standard, le variabili categoriche come valori assoluti o percentuali. I confronti tra gruppi sono stati effettuati con il test *t* di Student per le variabili continue, con il test chi quadro per le variabili categoriche. In tutti i casi la significatività statistica è stata stabilita per valori di *p* < 0,05. Il rischio relativo di sviluppare iposodiemia come conseguenza del nume-

ro di farmaci assunti dal paziente è stato calcolato ed espresso come odds ratio (OR) rispetto ai soggetti che non hanno ricevuto farmaci.

I potenziali effetti di età, sesso, iposodiemia, condizioni croniche e uso di farmaci come fattori indipendenti, determinati in tutti i soggetti arruolati, sulla comparsa di eventi importanti (ospedalizzazione, morte), sono stati calcolati come coefficienti in un modello di regressione logistica multivariata. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SigmaStat 4.0 (Systat Software Inc., USA).

Risultati

Hanno partecipato allo studio 19 MMG che lavorano in Puglia (2 donne e 17 uomini, età media 57 ± 4 anni, tutti con oltre 20 anni di attività professionale). La popolazione tota-

le gestita dai MMG era di 24559 pazienti, tra questi 5635 avevano più di 65 anni (età 76 ± 7 anni, donne 56,9%). In particolare, le condizioni croniche più comuni erano l'ipertensione arteriosa e il diabete, seguiti da insufficienza renale cronica aterosclerosi e cardiopatia coronarica.

Durante il periodo di osservazione (un anno), il livello sierico di sodio è stato controllato in 2569 (45,6%) soggetti di età superiore a 65 anni almeno in una occasione; almeno un valore < 125 mEq/L è stato registrato in 205 pazienti (8%).

Le patologie croniche erano più rappresentate nel gruppo con iposodiemia (numero medio di comorbidità 2,2 ± 0,2 vs 1,8 ± 0,05, *p* < 0,001); in particolare l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'insufficienza cardiaca cronica e la malattia cerebrovascolare erano significativamente

TABELLA III.

Utilizzo protratto di farmaci (n = da 0 a 6) in n = 2569 pazienti con età > 65 anni con o senza iposodiemia e rischio relativo di sviluppare iposodiemia rispetto ai pazienti non trattati (odds ratio, OR).

Numero di classi di farmaci	Normosodiemici N (%)	Iposodiemici N (%)	p	OR
N = 0	464 (19,6%)	29 (14,1%)	< 0,001	1,000
N = 1	654 (27,7%)	41 (20,0%)	< 0,001	1,003
N = 2	685 (29,0%)	58 (28,3%)	0,075	1,355
N = 3	393 (16,6%)	43 (21,0%)	< 0,001	1,751
N = 4	131 (5,5%)	24 (11,7%)	< 0,001	2,931
N = 5	30 (1,3%)	7 (3,4%)	< 0,001	3,733
N = 6	7 (0,3%)	3 (1,5%)	< 0,001	6,857

più rappresentate nei pazienti con iposodiemia, mentre la cardiopatia coronarica, l'aterosclerosi e l'insufficienza renale cronica, risultavano più frequenti senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. (Tab. I). In Tabella II sono riportate le frequenze d'uso dei farmaci noti per essere potenziali cause di iposodiemia (diuretici, ACE-I/ARB, SSRI, oppioidi, PPI, antiaritmici) nei pazienti con e senza riscontro di iposodiemia. In particolare, le classi più frequentemente rappresentate nei soggetti iposodiemici, erano i diuretici, ACE-I/ARB, oppioidi e anti-aritmici.

Il rischio di sviluppare iposodiemia era correlato al numero di classi di farmaci utilizzate.

In particolare, il rischio, espresso come Odds Ratio (OR), era triplicato nei pazienti trattati con 4 classi di farmaci ed era 7 volte più alto in quelli trattati con 6 farmaci (Tab. III). infine, l'iposiemia era significativamente più frequente nei pazienti che assumevano ACE-I/ARB in terapia combinata con un diuretico rispetto a quelli con il solo diuretico (37,8% vs 11,4%, $p < 0,001$). La percentuale di pazienti con iposodiemia era più alta, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica, quando un SSRI veniva assunto insieme a un ACE-I/ARB (8,8% vs 7,6%, ns) o quando un diuretico era associato a un SSRI (6,3% vs 4,9%, ns) rispetto alla monoterapia.

Durante i 6 mesi successivi alla sua prima identificazione, l'iposiemia era associata a un più alto tasso di ospedalizzazione (19,5% vs 7,7%, $p = 0,005$) e morte (13,7% vs 1,8%, $p < 0,035$). L'uso prolungato di alme-

no un farmaco in pazienti iposodiemici era significativamente associato a ospedalizzazione o morte (10% vs 6,3%, $p = 0,010$). L'analisi multivariata ha identificato, quali fattori associati a ospedalizzazione e morte in pazienti iposodiemici, l'età ($p < 0,03$), il trattamento con oppiacei ($p < 0,003$) e antiaritmici ($p < 0,035$), l'insufficienza cardiaca congestizia ($p < 0,007$), la malattia coronarica ($p < 0,002$) e la malattia cerebrovascolare ($p < 0,03$).

Durante il primo mese successivo al riscontro di iposodiemia, solo nel 18,5% dei pazienti sono stati rivalutati i livelli sierici di sodio e nel 18% i livelli sierici di creatinina. La concentrazione di sodio nelle urine è stata controllata nel 2,4% dei pazienti. Un nuovo controllo dei livelli di sodio nel siero in un periodo di tre mesi è stato eseguito nel 28,3% dei pazienti, quello della creatinina nel 32,6% e quello della sodiuria solo nel 4,4%.

Discussione

Il nostro studio ripropone una problematica importante e spesso sottovalutata evidenziando che l'iposiemia non è un fenomeno raro anche nei pazienti non ospedalizzati, si verifica prevalentemente nei soggetti anziani che ricevono farmaci potenzialmente coinvolti nell'alterazione dell'omeostasi elettrolitica ed è associata a una prognosi peggiore.

In linea con altri studi¹⁴, abbiamo notato che la coorte di pazienti iposodiemici aveva un

numero significativamente più alto di comorbidità rispetto agli individui normonatriemici anche se, la maggiore attenzione al monitoraggio biochimico nei pazienti politrattati, può aver introdotto un bias di selezione e determinato una sovrastima del fenomeno.

Un aspetto importante emerso dai nostri risultati è l'associazione tra l'uso a lungo termine dei farmaci e l'insorgenza di iposodiemia. Tale associazione suggerisce l'esistenza di una relazione causa-effetto, sebbene sia anche plausibile che l'iposiemia possa semplicemente rappresentare un marker di fragilità. È interessante notare che l'uso di tutti i farmaci considerati era più alto nei pazienti con iposodiemia rispetto a quelli con livelli normonatriemici. In particolare, con l'eccezione di oppioidi, ACE-I/ARB, antiaritmici e diuretici, le altre molecole farmacologiche quando considerate da sole non sembrano essere determinanti nell'indurre alterazione del sodio nel siero. In effetti, l'uso prolungato di oppiacei è spesso associato a forme più gravi di malattia e a uno stato di salute generale peggiore. Per quanto riguarda i diuretici, in particolare i tiazidici, è noto che il loro uso prolungato è associato a un'alta frequenza di iposodiemia¹⁵.

Altri studi¹⁴ hanno dimostrato che l'iposiemia è molto diffusa nei pazienti ospedalizzati, con condizioni gravi e più avanzate come l'insufficienza cardiaca, e che è associata ad un aumento della mortalità ospedaliera e a una degenza più lunga. A questo proposito, sebbene sia general-

mente discutibile se l'iposodiemia rappresenti semplicemente un marker della progressione della malattia o sia essa stessa dannosa¹⁶, il nostro studio suggerisce che l'iposodiemia possa essere un predittore indipendente di mortalità nella popolazione generale ambulatoriale.

Studi precedenti su pazienti ospedalizzati geriatrici suggeriscono che l'iposodiemia è un frequente effetto collaterale delle terapie diuretiche, con un range che può andare dall'11 al 33%^{17,18}, mentre il rischio di iposodiemia nelle cure primarie, dove i diuretici sono spesso prescritti, è sostanzialmente sconosciuta. Il nostro studio contribuisce a colmare questo gap di conoscenza e fornisce dati a supporto del potenziale effetto iposodiemico di alcune classi di farmaci. Più in dettaglio, l'associazione tra i livelli sierici di sodio e gli ACE-I è stata dimostrata anche in ampi studi sulla popolazione di anziani mediante interviste personali¹⁹. Inoltre, case report testimoniano l'associazione tra farmaci antiaritmici (amiodarone e propafenone in particolare) e la comparsa di iposodiemia come conseguenza della SIADH²⁰ indotta da farmaci.

I nostri risultati hanno **importanti implicazioni per la pratica clinica**. Infatti, l'iposodiemia è la più comune anomalia elettrolitica riscontrata nella pratica quotidiana⁸⁻¹⁰. Appare frequentemente durante la degenza ospedaliera come espressione di condizioni sottostanti o come conseguenza di interventi terapeutici ed è associata a una maggiore morbilità e mortalità^{6,7}. Tuttavia, è noto che la mortalità aumenta anche nell'iposodiemia lieve^{21,22} e che le persone anziane sono predisposte a sviluppare squilibri elettrolitici a causa di alterazioni fisiologiche legate all'età e di condizioni croniche sottostanti che alterano l'omeostasi degli ioni, compresa la capacità di eliminazione urinaria e la distribuzione di acqua nei compartimenti corporei. Alcuni farmaci possono esacerbare questa predisposizione. Questo studio sottolinea la necessità di una migliore comprensione e gestione dei disturbi elettrolitici da parte dei medici di famiglia. Questa considerazione deriva dall'osservazione che dopo un primo accertamento di alterazione elettrolitica, i livelli di sodio nel sangue e nelle urine e i livelli di creatinina sierica sono stati nuovamente testati in meno del 20% dei pazienti. Questa

gestione subottimale potrebbe esporre i pazienti a sequele molto importanti che possono condurre al ricovero in ospedale e, in alcuni casi, al decesso del paziente. Tali esiti potrebbero essere prevenuti effettuando una revisione periodica dei trattamenti farmacologici a lungo termine, in particolare nei pazienti più anziani sottoposti a multifarmacoterapia. Questo è un aspetto cruciale poiché i soggetti più anziani presentano una generale instabilità clinica condizionata da un labile equilibrio dei sistemi di adattamento biochimico e fisico e una ridotta capacità di metabolizzare i farmaci. In conclusione, l'iposodiemia non è una situazione insolita tra gli anziani ed è associata a una significativa morbilità e mortalità. La popolazione geriatrica è particolarmente incline a sviluppare l'iposodiemia a seguito di cambiamenti fisiologici e di effetti farmacologici e può verosimilmente sperimentare outcomes negativi nel breve periodo, inclusi il ricovero in ospedale e la morte. Pertanto, è particolarmente importante che il Medico di Medicina Generale sottoponga ad attento monitoraggio i livelli di sodio nei pazienti anziani politrattati, e che la corretta gestione delle alterazioni elettrolitiche rientri tra gli obiettivi prioritari della formazione specifica e della formazione permanente.

Ringraziamenti

Hanno partecipato allo studio: Mauro Alba, Claudio Barbato, Vincenzo Bini, Luigi Caliendo, Gaetano D'Ambrosio, Mario Domenico Dell'Orco, Vito De Robertis, Fernando De Vitis, Ignazio Grattagliano, Orazio Lippolis, Paolo Mangione, Tecla Mastronuzzi, Antonio Metrucci, Salvatore Montorsi, Domenico Pasculli, Giovanni Poretti, Vincenzo Riso, Renato Sammarco, Fiorenza Maria Tota.

Bibliografia

- 1 Manesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, et al. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;12:165-73.
- 2 Gross P. *Clinical management of SIADH*. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3:61-73
- 3 Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. *Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia*. *Am Fam Physician* 2015;91:299-307.

Messaggi chiave

1. L'iposodiemia è evenienza relativamente frequente nella popolazione anziana.
2. Nella pratica del MMG prevalgono le forme lievi e asintomatiche che comunque sono espressione di fragilità e di prognosi peggiore in termini di ospedalizzazione e mortalità.
3. I soggetti a maggior rischio sono gli anziani politrattati soprattutto se in terapia con ace-inibitori, sartani, SSRI, oppioidi, PPI, antiaritmici.
4. L'iposodiemia grave sintomatica costituisce una urgenza medica e richiede l'ospedalizzazione del paziente.

- 4 Gankam-Kengne F, Ayers C, Khera A, et al. *Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting*. *Kidney Int* 2013;83:700-6.
- 5 Hawkins RC. *Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia*. *Clin Chim Acta* 2003;337:169-72.
- 6 Crestanello JA, Phillips G, Firstenberg MS, et al. *Does preoperative hyponatremia potentiate the effects of left ventricular dysfunction on mortality after cardiac surgery?* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1589-94.
- 7 Vaishya R, Kaur J, Seema R, et al. *Mortality predictions in severe hyponatremia in emergency inpatients*. *J Indian Med Assoc* 2012;110:94-7.
- 8 Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. *Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia*. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(S.2):ii1-39.
- 9 Adrogué HJ, Madias NE. *Hyponatremia*. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
- 10 Soiza RL, Cumming K, Clarke JM, et al. *Hyponatremia: special considerations in older patients*. *J Clin Med* 2014;3:944-958.
- 11 Hanotier P. *Hyponatremia in the elderly: its role in frailty*. *Rev Med Brux* 2015;36:475-84.
- 12 Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. *Antidepressant-induced hyponatremia in older adults*. *Consult Pharm* 2016;31:139-50.
- 13 Bahat G. *Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults*. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1206-1207.
- 14 Mohan S, Gu S, Parikh A, et al. *Prevalence*

of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013;126:1127-37.

¹⁵ Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, et al. *Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care*. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61:87-95.

¹⁶ Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, et al. *Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia?* *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:960-965.

¹⁷ Byatt CM, Millard PH, Levin GE. *Diuretics*

and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *J R Soc Med* 1990;83:704-8.

¹⁸ Roe PF. *Hyponatraemia and diuretics*. *Lancet* 1975;1:1146-7.

¹⁹ Passare G, Viitanen M, Törring O, et al. *Sodium and potassium disturbances in the elderly: prevalence and association with drug use*. *Clin Drug Investig* 2004;24:535-44. Odeh M, Schiff E, Oliven A. *Hyponatremia during therapy with amiodarone*. *Arch Intern Med* 1999;159:2599-600.

²⁰ Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. *Incidence and prevalence of hyponatremia*. *Am J Med* 2006;119(Suppl 1):S30-5.

²¹ Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. *Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia*. *Am J Med* 2009;122:857-65.

²² Darmon M, Timsit JF, Francais A, et al. *Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study*. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2510-5.

Medico, infermiere e caregiver: collaborazione tra ruoli diversi Un'esperienza di formazione interprofessionale*

Maria Milano¹, Lorenza Garrino², Maria Antonella Arras³

¹ Medico di Medicina Generale, Pianezza (Torino), SIMG Torino; SIPEM; ² Ricercatore in Scienze Infermieristiche, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino; ³ Dirigente Medico Responsabile S.S. Promozione della Salute, ASL Città di Torino

Introduzione

Negli ultimi decenni, l'aumento dell'età dei pazienti e conseguentemente delle patologie croniche e delle poli-morbilità da un alto, e la riduzione dei posti letto ospedalieri dall'altro, ha condotto a un importante incremento dell'assistenza al domicilio delle persone, dove il lavoro di squadra tra medici, infermieri e caregiver diventa determinante per la qualità delle cure. Ma medici e infermieri sono stati formati per poter lavorare bene insieme al domicilio?

Da una ricerca bibliografica effettuata su PubMed (*Interprofessional Education – IPE – and Primary Care*) emergono un'ottantina di pubblicazioni per anno tra il 2001 e il 2012, numero che raddoppia negli anni successivi a dimostrazione di un crescente interesse a tale tipo di formazione. Gli studi sono realizzati prevalentemente negli USA (circa 54%), in Olanda e nel Regno Unito (circa 35%)¹.

Dall'analisi degli articoli si desume che la IPE conduce alla ridefinizione di compiti e responsabilità tra i professionisti coinvolti²

e che l'apprendimento basato sulle pratiche incrementa la pratica collaborativa^{3,4} in quanto i punti di vista altrui sembrano essere importanti quanto i contenuti didattici; ma anche che quando è necessario definire i ruoli delle diverse professioni all'interno del gruppo di cure primarie, la IPE ha un ruolo strategico per facilitare il processo decisionale condiviso⁵, acquisire rilevanti capacità di comunicazione, abilità di coaching, team building e riconoscimento di leadership riducendo la frammentazione delle cure⁶⁻⁸.

Gli Autori hanno organizzato una giornata formativa presso l'Ordine dei Medici di Torino per Medici e Infermieri con l'obiettivo dichiarato di sviluppare conoscenze comuni e consapevolezza nel lavoro di squadra con i caregiver durante l'accompagnamento del paziente.

Erano stati definiti anche altri obiettivi specifici non dichiarati: valorizzare le esperienze dei caregiver, esplorare quanto gli operatori coinvolti fossero in grado di riconoscere le fasi attraversate da questi, e se vi fossero

differenze di percezione e approccio a essi tra infermieri e medici o in funzione del genere.

Materiali e metodi

L'evento formativo si è realizzato con un approccio narrativo⁹, con l'inserimento di frammenti di film, storie, interviste scritte da medici e caregiver¹⁰ interpretate dall'attrice professionista Cristiana Voglino, qualche lezione frontale e molta interattività.

Per realizzare gli obiettivi specifici, a metà giornata formativa, dopo aver illustrato, condiviso e ampiamente discusso le tappe dell'elaborazione della formulazione di diagnosi di malattia, le stesse dell'elaborazione del lutto¹¹, abbiamo proposto la scrittura di una storia: "Narrate un episodio che ritenete significativo di una vostra esperienza di caregiving familiare o professionale che ricordate volentieri o malvolentieri".

Le storie, scritte a mano e anonime, sono state discusse in piccoli gruppi in aula, e consegnate su base volontaria a fine gior-

* 2° premio Abstract assegnato dal Comitato Scientifico del Congresso SIMG 2017

nata alle rispettive postazioni di segreteria congressuale (per medici e per infermieri). Le storie sono state analizzate con l'approccio qualitativo della Content Analysis Convenzionale¹², in triangolazione tra due ricercatori esperti di Content Analysis, con precedente condivisione di obiettivi, metodi e strumenti di lavoro, confrontando i risultati alla ricerca di similitudini, divergenze e ricorrenze.

Risultati

Hanno partecipato 34 medici (50% medici di medicina generale, 4 neolaureati, 3 studenti, 60% donne) e 22 infermieri (3 neolaureati, 6 studenti, 73% donne).

Il questionario di gradimento dei medici ha evidenziato l'argomento come "rilevante" nel 60% e "molto rilevante" nel 40%; "utile" nel 52% e "molto utile" nel 48% dei casi, confermando di fatto che il nostro progetto aveva incontrato un preciso bisogno formativo.

Sono state consegnate 15 storie alla segreteria dei medici e 22 a quella degli infermieri.

I **medici** che hanno narrato un'esperienza familiare sono stati il 50%, con rapporto di genere 1:1; per quella professionale gli uomini sono stati solo un terzo.

1 su 3 degli **infermieri** ha riportato esperienze personali, descrivendo il ruolo esercitato comunque in quanto professionale.

Nelle **storie familiari** sia il medico sia l'infermiere hanno manifestato una grande difficoltà a scindere il ruolo professionale da quello di caregiver familiare: "*ne sono uscita distrutta*" scrive un partecipante. Il conflitto emotivo rischia di essere destrutturato da un punto di vista sia personale sia professionale, nel giovane come nel professionista maturo. All'armonia di una rete che si autosupporta si contrappone la solitudine disperata di chi si fa carico di tutto ("*sono una supercaregiver: esiste un limite?*"). Come antidoto viene proposta la costruzione di una rete di supporto multiprofessionale specializzata intorno alla persona malata e ai suoi caregiver, la cui presenza genera forte gratitudine: "... *con la mia famiglia, grazie ... abbiamo deciso di vivere gli ultimi giorni di mamma nella sua amata casa rivolgendoci al sostegno delle Cure Palliative. Medico, infermiere e supporto psicologico fondamentali. Oggi, all'i-*

nizio della mia carriera professionale... ma credo, grazie a questa esperienza, di poter divenire un buon caregiver professionale". Aver già vissuto l'esperienza aiuta a gestire le proprie emozioni e quelle altrui, scrive un altro partecipante: "*rivivere dinamiche che avevo già percorso anni prima con la malattia di mia madre, ma stavolta... è diverso*". Dolore, stupore, gratitudine e senso di grande responsabilità sono le emozioni che vengono ripetutamente proposte e che aprono a un percorso riflessivo catartico dichiarato ("*mi fa bene parlarne, non pensavo mi potesse fare ancora così male*") che permette di rielaborare il lutto anche a distanza di tempo.

I medici uomini sono accomunati da una descrizione asettica molto professionale della storia quasi a voler negare le proprie emozioni forse per un coinvolgimento troppo doloroso e ancora non sufficientemente elaborato.

La figura di caregiver descritta è quasi sempre femminile; quella del paziente è spesso poco raccontata.

Nelle **storie professionali**, sia dei medici sia degli infermieri, quelle che vengono ricordate **malvolentieri** hanno in comune il malessere per la rabbia messa in atto nei loro confronti dove il disagio di relazioni conflittuali familiari determinava disaccordo sugli obiettivi e le strategie di cura: "... *un profondo senso di inadeguatezza e di colpa per non aver saputo prevenire una reazione così brutale e non aver capito ... la mancanza di una comunicazione costruttiva*".

Nell'80% dei casi non vi è riconoscimento delle fasi attraversate dal caregiver pur avendone appena discusso: in particolare il non riconoscimento della rabbia (come tappa fisiologica nella quale non è possibile far passare alcun messaggio o supporto al paziente come al caregiver, che va accolta e supportata aiutando le persone a passare alla tappa successiva della contrattazione) comporta un disaccordo in cui ognuno fa un pezzo ma alla fine nessuno si fa veramente carico dell'intero percorso.

Nelle **storie ricordate volentieri** ricorre sia per i medici sia per gli infermieri: l'importanza del saper stare in situazione in modo autentico, la competenza comunicativa e la soddisfazione nel riconoscimento del ruolo di chi sa accogliere le istanze per avere una famiglia alleata con l'operatore in un'armo-

nia di gestione ("*... una mattina ho capito. Così di colpo. Non posso imporre quello che penso sia meglio. Non posso. Avrei dovuto chiedere, prima. E ascoltare bene la risposta. Non solo le parole...*").

Tema ricorrente è quello della "*cura di sé*" degli operatori, espresso come fenomeno di genere femminile sia tra i medici che tra gli infermieri e dichiarato come necessario anti-burnout. Altro tema emerso è l'importanza della formazione specifica sull'argomento.

Conclusioni

Il percorso didattico ha consentito di esplorare alcune esperienze di caregiver e qualche differenza di percezione e di approccio a questi tra infermieri e medici, anche in funzione del genere.

Care e non solo *Cure* potrebbe avere connotati di genere, data la netta prevalenza femminile, fenomeno che andrebbe però analizzato anche con una prospettiva sociologica e antropologica, seppure con i limiti legati al numero di partecipanti. Anche il numero delle narrazioni di esperienze professionali di medici uomini (1 uomo ogni 2 donne) potrebbe far pensare a un approccio professionale più sbilanciato sul "*To Cure*" da parte degli uomini, quindi a differenze di approccio legate al genere.

Tuttavia, la presenza maschile tra gli infermieri al corso è stata superiore a quella che incontriamo sul lavoro. Questo dato, insieme alla netta sovrapposizione tra l'essere professionale e la vita quotidiana analogo in questa professione per entrambi i generi, ci ha fatto pensare a un ruolo professionale sbilanciato sul "*To Care*" tra gli infermieri probabilmente legato non tanto al genere quanto all'imprinting formativo.

Sembrerebbe quindi, che l'imprinting universitario curriculare possa influire in modo determinante superando una propensione di genere.

Il mancato riconoscimento delle tappe descritte da Kübler-Ross, in particolare della rabbia, genera spesso nel professionista un senso d'inadeguatezza e di frustrazione. Al contrario, la riflessione condivisa sul significato dei piccoli gesti, sull'attenzione al contesto, sull'alleanza tra curanti comporta armonia di relazioni e di gestione e la percezione di benessere emotivo per tutti, trasformando una esperienza drammatica e in un'esperienza costruttiva e supportabile.

In particolare il mancato riconoscimento di queste tappe nei racconti scritti, nonostante che nel corso si sia ampiamente affrontato questo tema, mette in evidenza che l'argomento non è, per tutti, parte del bagaglio acquisito nel percorso di studi: sappiamo dal modello transteorico di Prochaska e Di Clemente¹³ che è necessario del tempo perché le informazioni acquisite vengano introiettate e si trasformino poi in azioni. I partecipanti al corso hanno più volte sottolineato l'importanza di una formazione sull'argomento condivisa a livello interprofessionale tra tutti gli operatori per realizzare davvero il gioco di squadra, che dovrebbe iniziare dall'università e proseguire nel percorso di educazione continua, anzi meglio di Sviluppo Professionale Continuo (come riportato in letteratura), non solo a livello teorico ma anche pratico: le abilità comunicative, relazionali e le dinamiche dei gruppi si affinano praticando ... come suonare e danzare.

Bibliografia

- ¹ Hammick M, Freeth D, Koppel I, et al. *A best evidence systematic review of interprofessional education: BEME Guide no 9*. Med Teach 2007;29:735-51.
- ² Jackson CL, Nicholson C, Davidson B, et al. *Training the primary care team a successful interprofessional education initiative*. Aust Fam Physician 2006;35:829-2.
- ³ Drummond N, Abbott K, Williamson T, et al. *Interprofessional primary care in academic family medicine clinics: implications for education and training*. Can Fam Physician 2012;58:450-8.
- ⁴ Garcia-Huidobro D, Skewes S, Barros X, et al. *Learning together to work together: interprofessional education for students in a primary care setting in Chile*. Fam Med 2013;45:272-5.
- ⁵ Col N, Bozzuto L, Kirkegaard P, et al. *Interprofessional education about shared decision making for patients in primary care settings*. J Interprof Care 2011;25:409-15.
- ⁶ Rice K, Zwarenstein M, Gotlib Conn L, et al. *An intervention to improve interprofessional collaboration and communications: a comparative qualitative study*. J Interprof Care 2010;24:350-61.
- ⁷ Robben S, Perry M, van Nieuwenhuijzen L, et al. *Impact of interprofessional education on collaboration attitudes, skills, and behaviour among primary care professionals*. J Contin Educ Health Prof 2012;32:196-204.
- ⁸ Sangaletti C, Schweitzer MC, Peduzzi M, et al. *Experiences and shared meaning of teamwork and interprofessional collaboration among health care professionals in primary health care settings: a systematic review*. JBI Database System Rev Implement Rep 2017;15:2723-88.
- ⁹ Garrino L. *La medicina narrativa nella cura e nella formazione*. In: Garrino L, a cura di. *La medicina narrativa nei luoghi di formazione e di cura*. Milano: Edi.Ermes-divisione Centro Scientifico Editore 2010.
- ¹⁰ Milano M, Bondielli G. *Storie di cura al domicilio sul declinare della vita. Frammenti di specchio*. Milano: F. Angeli Editore 2015.
- ¹¹ Kübler-Ross E. *On death and dying*. Macmillan, 1969. Riedito come *On Death and Dying. What the Dying Have to Teach Doctors, Nurses, Clergy and Their Own Families*. 40ª ed. Taylor & Francis 2008.
- ¹² Hsieh HF, Shannon SE. *Three approaches to qualitative content analysis*. Qual Health Res 2005;15:1277-88.
- ¹³ Prochaska JO, Di Clemente CC. *The transtheoretical approach*. In: Norcross JC, Goldfried, Marvin R, eds. *Handbook of psychotherapy integration*. Oxford series in clinical psychology. 2ª ed. Oxford-New York: Oxford University Press 2005, pp. 147-71.

Gestione integrata diabete in Medicina Generale: impatto su mortalità e morbilità*

Giuseppe Misiano

Medico di Medicina Generale, SIMG Torino

Introduzione.

Nei progetti di gestione integrata delle patologie croniche rivestono un ruolo importante tutte le figure sanitarie, medico di medicina generale (MMG) compreso, ognuna delle quali interagisce con le altre a formare una "rete sanitaria", pur mantenendo una sua specificità in quanto a competenze.

Per la gestione integrata del diabete al MMG sono riservati diversi compiti, tra cui:

- identificare, tra i propri assistiti, i pazienti ad alto rischio di malattia diabetica;
- diagnosticare precocemente il diabete;

- identificare le donne con diabete gestazionale;
- farsi carico, in collaborazione con i Centri Diabetologici, delle persone con diabete e condivisione del Piano di Cura personalizzato;
- valutare periodicamente, mediante una medicina di iniziativa, i pazienti secondo il Piano di Cura adottato, per un miglior controllo metabolico e una diagnosi più precoce delle complicanze;
- offrire alle persone a rischio o affette da diabete, in collaborazione con il Centro Diabetologico di riferimento, interventi

di educazione sanitaria rivolti soprattutto a promuovere stili di vita corretti e interventi di counselling per l'autogestione della malattia;

- tenere sotto controllo i comportamenti alimentari secondo il Piano di Cura personalizzato;
- raccogliere i dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con il Centro Diabetologico di riferimento, mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico.

Attualmente, secondo le indicazioni AMD-SID-SIMG il paziente con prima dia-

* 3° premio Abstract assegnato dal Comitato Scientifico del Congresso SIMG 2017

gnosi di diabete mellito tipo 2 (DM2) viene inviato dal MMG al Centro Diabetologico per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia; quando il target terapeutico viene raggiunto, il Centro Diabetologico programma annualmente una rivalutazione complessiva, mentre i restanti controlli periodici (semestrali) sono affidati al MMG, al fine di garantire il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi stabiliti. A giudizio del MMG, il paziente accede al centro diabetologico ogni qual volta se ne presenti la motivata necessità ¹.

Per il DM2 sono stati definiti in Piemonte a livello regionale degli indicatori precisi di processo ed esito intermedio; in tal modo è stato possibile misurare in modo meno arbitrario l'impatto della medicina di iniziativa sulla gestione della patologia diabetica.

Già altri studi svoltisi a seguito dell'attuazione della Gestione Integrata del Diabete (GID) hanno dato risultati incoraggianti. Gli studi di Baldo e di Giorda hanno dimostrato come la GID assicuri migliore qualità delle cure, soprattutto se chi gestisce il processo di cura è un servizio organizzato ^{2,3}. Lo Studio Quasar ha dimostrato che a pazienti con indicatori migliori di emoglobina glicata, pressione arteriosa, LDL e microalbuminuria è associata mortalità minore ⁴.

Già nel 2001 in una review del Cochrane Database è emerso che la Gestione Integrata ottiene risultati migliori rispetto ai soli Centri Diabetologici ⁵.

Materiali e metodi

Lo studio ha incluso pazienti residenti nella città di Torino assistiti da 3 MMG (1 medico effettuava attivamente la GID e 2 no) al 1° gennaio 2013, con diagnosi di DM2.

L'approvazione del comitato etico non è stata richiesta in base alla legge 211/2003 che per questo tipo di studi in Italia non richiede alcun tipo di permesso.

Sono stati identificati 285 pazienti dai MMG mediante il portale della salute dell'ASL TO2 (di cui 149 in GID). Tutti i pazienti considerati in GID avevano avuto le misurazioni degli indicatori richiesti ogni anno (Tab. I).

I soggetti sono stati seguiti per la mortalità, ricoveri e accessi in pronto soccorso.

Le informazioni sulle cause di morte, prese dai registri di mortalità locali, sono state

TABELLA I.

Descrizione della casistica.

	Popolazione	GID		Non GID		p value
	n = 275	n = 146	53,10%	n = 129	46,90%	
Età	71,56 ± 11,231	71,42 ± 11,610		71,73 ± 10,829		0,819
Età > 75	113	59	21,49%	56	20,36%	0,856
Maschi	166	82	29,82%	84	30,55%	0,131
Femmine	109	64	23,27%	45	16,36%	

recuperate dai gestionali dei MMG e differenziate in causa cardiovascolare e causa tumorale.

I dati sui ricoveri e sugli accessi in PS sono stati forniti dal Sistema Informativo Sanitario Regionale, grazie alla preziosa collaborazione del servizio sovranazionale di epidemiologia - ASL TO3. Il collegamento dei dati è stato effettuato senza l'utilizzo dei dati identificativi degli assistiti. Le Informazioni sulle cause ricovero e PS, sono state classificate in base alla Classificazione Internazionale delle Malattie, IX revisione (ICD-9): malattie cardiovascolari (410-414), malattia cerebrovascolare (430-438), arteriopatie periferiche (440-448), DM e complicanze (250,251).

Il follow-up è iniziato il 01/01/2013 ed è terminato il 01/10/2016 per la mortalità, mentre per i ricoveri e gli accessi in PS è terminato il 31/12/2015. Abbiamo considerato persi al follow-up 10 pazienti poiché hanno cambiato medico in questo periodo oppure si sono trasferiti.

Tutti i dati sono stati registrati in un databa-

se dedicato e anonimo. I risultati sono presentati come media ± deviazione standard o percentuale del totale.

Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando SPSS 19 per Windows. Le variabili continue sono state confrontate con il test t di Student; le variabili categoriche sono, invece, presentate come conta numerica e percentuale e sono state confrontate utilizzando il test χ^2 di Pearson o test di Fisher, in particolare basandosi sul rapporto di verosimiglianza. Un valore corrispondente a $p < 0,05$ è stato considerato valido per descrivere una differenza statisticamente significativa.

La probabilità di sopravvivenza cumulativa è stata stimata con il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati

Analizzando la mortalità nei due gruppi si può notare come questa sia maggiore nel gruppo non in GID (23/129; 8,3%) rispetto al gruppo in GID (7/146; 2,5%) (Fig. 1).

Anche dalla curva di Kaplan-Meier per

FIGURA 1.

Grafico della mortalità e delle cause.

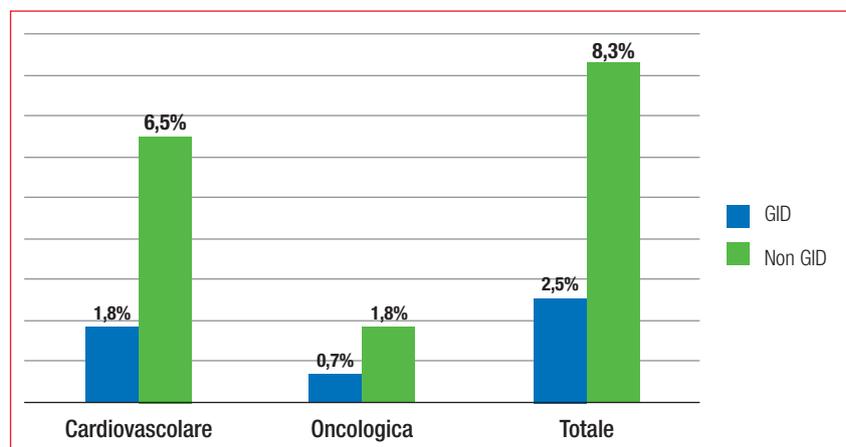
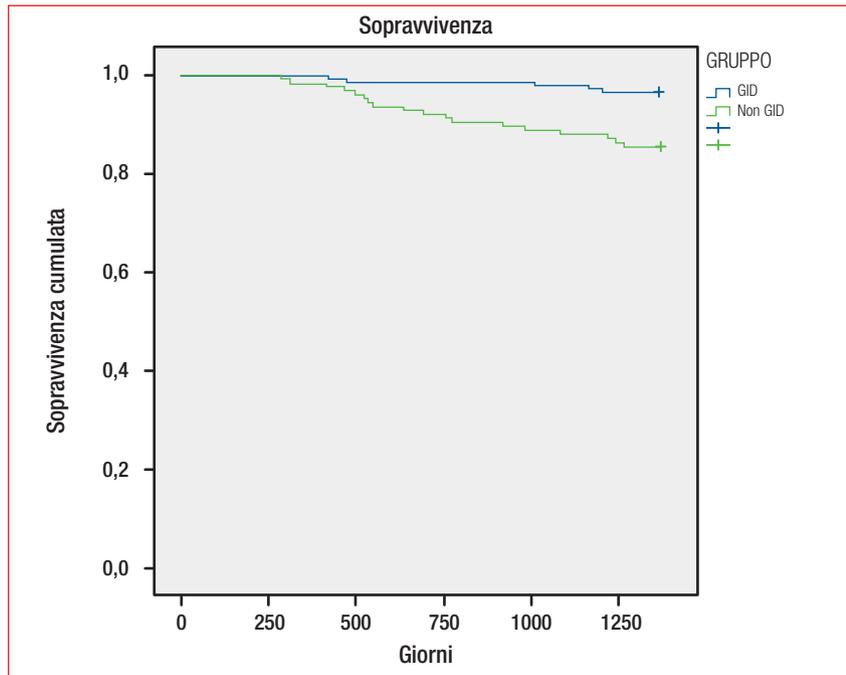


FIGURA 2.

Sopravvivenza cumulativa (curva Kaplan-Meier).



la mortalità da sola causa CV si evince la differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (Fig. 2).

Il follow-up della *morbilità* è stato invece di 3 anni, dal 01/01/2013 al 31/12/2015.

Il primo dato preso in esame riguarda gli accessi in pronto soccorso. Come si può vedere dalla Tabella II, gli accessi totali sono stati superiori nel gruppo non in GID. Tra gli accessi in PS segnaliamo la presenza di 3 casi di ipoglicemia (ICD 251) nel gruppo non in GID, mentre nessun accesso per tale causa nell'altro gruppo.

Anche i ricoveri e i day-hospital totali sono stati maggiori per il gruppo non in GID, seppur con un costo totale maggiore a carico dei pazienti in GID (Tab. III).

Tuttavia considerando il costo degli accessi ospedalieri (senza tener conto né della spesa farmacologica, né del costo del pagamento del MMG) e dividendolo per il numero totale del gruppo dei pazienti in GID (146 pazienti) vs non in GID (129 pazienti)

TABELLA II.

Codici colore degli accessi in PS.

		Colore					Totale	Costo €
		Bianco	Verde	Giallo	Rosso	Nero		
Gruppo	GID	30	141	22	1	0	194	24344,25
	Non GID	33	187	29	1	1	251	32470,60
Totale		63	328	51	2	1	445	56814,85

TABELLA III.

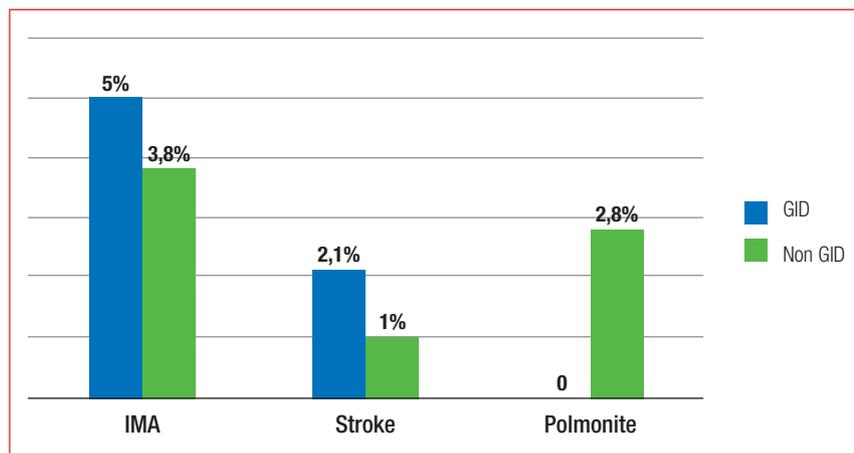
Ricoveri ed accessi in day-hospital.

		Tipo		Totale	Costo €
		Ricoveri	Day Hospital		
GRUPPO	GID	76	26	102	282233
	Non GID	86	39	125	270197
Totale		162	65	227	552430

TABELLA IV.

Tabella delle cause di ricovero ed accesso in day-hospital.

		Eventi CV				Totale
		Nessuno	IMA	Stroke	Polmonite	
GRUPPO	GID	129	7	3	0	139
	Non GID	98	4	1	3	106
Totale		227	11	4	3	245

FIGURA 3.**Sopravvivenza cumulativa (curva Kaplan-Meier).**

si ottiene una spesa minore (2201 €) per ciascun paziente in GID rispetto al paziente del gruppo non in GID (2849 €).

Abbiamo infine considerato l'incidenza di IMA e di stroke (Fig. 3, Tab. IV). Il risultato non è risultato statisticamente significativo (p value = 0,672), ma abbiamo registrato un maggior numero di eventi nel gruppo in GID, seppure con minor incidenza di ricoveri per polmoniti.

Conclusioni

Le patologie croniche non trasmissibili rappresentano una sfida per la sostenibilità di ogni Sistema Sanitario Nazionale a causa del loro peso crescente in termini di prevalenza e incidenza. Tra le patologie croniche

non trasmissibili, il DM2 sicuramente è uno degli "attori" principali.

Questo studio mirava a valutare quanto la medicina di iniziativa, applicata attraverso l'applicazione dei protocolli della Gestione Integrata, potesse determinare un miglioramento nella qualità dell'assistenza erogata ai pazienti affetti da DM2.

Il risultato principale dello studio è il legame tra il livello di assistenza in GID e la mortalità. Rispetto a coloro che sono seguiti con la massima qualità delle cure, i pazienti che erano stati gestiti in un modo non strutturato (cioè senza un programma screening), avevano un eccesso di mortalità per tutte le cause, in particolare per causa cardiovascolare.

I pazienti in GID hanno avuto meno accessi in PS e meno ricoveri ospedalieri per tutte le cause, ma non c'è stata differenza statisticamente significativa nei due gruppi per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari. Promosso dal gruppo RIMEG di Torino e in accordo con l'epidemiologia dell'ASL TO3, è già in programma un lavoro che comprenda un maggior numero di MMG e una popolazione molto più ampia all'interno della regione Piemonte.

Bibliografia

- 1 Associazione Medici Diabetologici – Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito* – Edizione per la Medicina Generale 2001.
- 2 Baldo V, Lombardi S, Cocchio S, et al. *Diabetes outcomes within integrated healthcare management programs*. Prim Care Diabetes 2015;9:54-9.
- 3 Gnani R, Picariello R, Karaghiosoff L, et al. *Determinants of quality in diabetes care process: The population based Torino Study*. Diabetes Care 2009;32:1986-92.
- 4 De Cosmo S, Di Blasi P, et al. *Correlation between Structure Characteristics, Process Indicators and Intermediate Outcomes in DM2: the QUASAR (Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetic Patients) Study*. In 68th Annual American Diabetes Association Annual Meeting, San Francisco, CA, 2008.
- 5 Vermeire ElJJ, Wens J, Van Royen P, et al. *Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003638..



SOMMARIO

I fattori alla base delle scelte terapeutiche nel trattamento del Diabete Mellito di tipo 2: uno studio condotto in 4 Paesi Europei

pag. 2

Bassa aderenza ai farmaci per la BPCO nella medicina generale: il ruolo dell'età, delle comorbidità e della politerapia

pag. 4

Collaborazioni e Progetti Internazionali/ Nazionali

pag. 6

Health Search Dashboard e Comunicazioni

pag. 7

RICERCA INTERNAZIONALE

I fattori alla base delle scelte terapeutiche nel trattamento del Diabete Mellito di tipo 2: uno studio condotto in 4 Paesi Europei

Il Diabete Mellito di tipo 2 sta raggiungendo proporzioni epidemiche: in Europa si stima che nei prossimi anni la sua prevalenza aumenterà, passando dall'attuale 9,1% (59,8 milioni di pazienti) a 10,7% (71,1 milioni di pazienti) nel 2040. È ormai dimostrato che **un controllo adeguato dei livelli di glicemia consente di prevenire le diverse complicanze del diabete**, in particolare quelle a carico del sistema cardiovascolare.



continua a pagina 2

RICERCA INTERNAZIONALE

Bassa aderenza ai farmaci per la BPCO nella medicina generale: il ruolo dell'età, delle comorbidità e della politerapia

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rientra tra le patologie croniche a più elevata prevalenza, con stime che variano tra il 4% tra i giovani adulti e il 10% tra gli anziani. Secondo le stime del Global Burden of Disease, questa condizione clinica attualmente rappresenta la quarta causa di disabilità nella popolazione anziana e la quarta causa di morte nei Paesi occidentali. Nel prossimo futuro si prevede un incremento notevole della sua prevalenza, e alcune proiezioni la posizionano al terzo posto tra le cause di mortalità nel 2020.



continua a pagina 4

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... RICERCA INTERNAZIONALE

I fattori alla base delle scelte terapeutiche nel trattamento del Diabete Mellito di tipo 2: uno studio condotto in 4 Paesi Europei

Edith M.Heintjes, JettyA.Overbeek, GillianC.Hall, Daniel Prieto-Alhambra, FrancescoLapi, NiklasHammar, Irene D.Bezemer

tratto da "Clinical Therapeutics"

sito web: [http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(17\)31003-2/fulltext](http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(17)31003-2/fulltext)

IL CONTESTO

Il Diabete Mellito di tipo 2 sta raggiungendo proporzioni epidemiche: in Europa si stima che nei prossimi anni la sua prevalenza aumenterà, passando dall'attuale 9,1% (59,8 milioni di pazienti) a 10,7% (71,1 milioni di pazienti) nel 2040.

È ormai dimostrato che un controllo adeguato dei livelli di glicemia consenta di prevenire le diverse complicanze del diabete, in particolare quelle a carico del sistema cardiovascolare. Le strategie terapeutiche per realizzare ciò sono molte e diversificate; pertanto, al fine di attuare una prescrizione appropriata, è fondamentale fare riferimento a linee guida autorevoli.

In questa direzione, nel 2006 è stato pubblicato il primo documento di consensus tra l'associazione Europea e quella Americana per lo studio del Diabete. Tale documento, aggiornato negli anni successivi in seguito alla disponibilità dei nuovi farmaci, ha stabilito che il controllo dei livelli di glicemia dovrebbe avvenire iniziando con una monoterapia orale (preferibilmente a base di metformina), e solo se questa non risultasse efficace, occorre passare agli step di terapia successivi, realizzando così un'intensificazione del trattamento. Questo processo prevede prima l'aggiunta di un secondo farmaco orale e, successivamente, di un terzo, per poi approdare all'impiego di insulina o di un agonista del recettore GLP1. Sebbene queste

diverse linee di trattamento siano state ben definite, esse non sono da considerare del tutto rigide; infatti le stesse linee guida consentono di superare alcuni degli step sopra descritti, nei casi in cui i livelli di emoglobina glicata risultino ben lontani dal target del 7% (53 mmol/mol).

Nonostante la presenza di queste autorevoli linee guida internazionali, a livello dei singoli Stati sono state adottate linee di indirizzo locali, derivanti anche da valutazioni di carattere economico.



Questo ha portato a differenze nelle raccomandazioni di impiego dei farmaci ipoglicemizzanti nei diversi Paesi Europei, che hanno generare una **variabilità nelle attitudini prescrittive dei clinici, e in particolare dei medici delle cure primarie** che sono chiamati a gestire in prima linea la cronicità del diabete.

LO STUDIO

In tale contesto è stato condotto uno studio il cui scopo era quello di identificare i diversi fattori associati alla scelta del trattamento ipoglicemizzante per realizzare l'intensificazione del trattamento utile a raggiungere un migliore controllo della malattia diabetica.

Lo studio ha coinvolto 4 diversi Paesi Europei in cui era presente un database di cartelle cliniche elettroniche della medicina generale: Italia, Olanda, Spagna e Regno Unito.

L'Italia ha partecipato a questo studio mettendo a disposizione le analisi condotte sul database Health Search IMS Health Longitudinal Patients Database (HSD), che raccoglie le informazioni di circa 1.000 medici di medicina generale italiani. Nell'analisi, che ha riguardato un periodo di 5 anni (2007 - 2011), sono stati inclusi **617.346 soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 e in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti.**

Di questi, il 79% risultava aver iniziato la terapia antidiabetica, oppure aver intensificato il proprio trattamento nel corso del periodo di studio.

Nello specifico, il 47% aveva intrapreso la 1° linea di trattamento, il 28% aveva intensificato il proprio trattamento passando alla 2°, il 19% passando alla 3° e il 7% alla 4° linea.

La metformina è risultata la scelta più comune come 1° linea (variando dal 79% dell'Italia al 93% del Regno Unito), seguita

dalle sulfaniluree (variando dal 7% del Regno Unito al 14% dell'Italia). **Tra i fattori che hanno influenzato la scelta delle sulfaniluree come 1° linea sono emerse l'età avanzata e la presenza di patologie renali** (in tutte i Paesi); mentre, **un elevato BMI è risultato associato in maniera inversa con questa scelta di trattamento** (in Spagna e Regno Unito).

Nel passaggio alla 2° linea, la maggior parte dei pazienti è stata trattata con la combinazione metformina + sulfaniluree (variando dal 62% dell'Italia all'85% dell'Olanda). L'analisi dei fattori alla base delle scelte terapeutiche per la 2° linea ha mostrato che **l'età avanzata è associata alla scelta della associazione metformina + sulfaniluree** (in tutti i Paesi); mentre, **la presenza di patologie a carico del rene porta a optare per la combinazione sulfaniluree + inibitori DPP4** (in Olanda e Regno Unito). La presenza di un BMI elevato è risultato associato alla scelta di metformina + glitazoni nel Regno Unito e alla scelta di metformina + inibitori DPP4 nel solo Regno Unito.

Per quanto riguarda la 3° linea di terapia, l'ulteriore farmaco aggiunto variava tra le diverse nazioni: l'insulina è risultata la scelta più comune in Olanda, gli inibitori DPP4 nel Regno Unito e in Spagna e i glitazoni in Italia.

L'età avanzata e la presenza di patologie renali sono risultate associate alla scelta di trattare in 1° linea con sulfaniluree + insulina (in Olanda, Spagna e Regno Unito). Inoltre, **un valore di emoglobina glicata >8,5%, così come un valore alto di BMI sono risultati i fattori alla base della scelta di aggiungere insulina alla terapia.**

Infine, **per la 4° linea di terapia, in tutti i Paesi, l'opzione terapeutica maggiormente messa in atto è stata l'aggiunta di insulina.** Analizzando tutti i possibili fattori, è emerso che **le donne hanno una maggiore probabilità degli uomini di ricevere come 4° linea gli agonisti GLP1** in Spagna e nel

Regno Unito.

Occorre precisare che, nel corso nel quinquennio studiato, sono stati registrati cambiamenti delle attitudini prescrittive, come ad esempio il calo dell'impiego dei glitazoni e l'aumento degli inibitori DPP4 e degli agonisti del recettore GLP1.

Sebbene i risultati derivanti da questo studio dimostrino che, nel setting delle cure primarie di tutti i Paesi presi in esame, la prescrizione dei farmaci avvenga in accordo a quanto previsto dalle schede tecniche dei medicinali e dalle raccomandazioni delle linee guida, i fattori alla base delle scelte terapeutiche differiscono tra i diversi Paesi.

Ciò è sicuramente influenzato dalla presenza di criteri nazionali per la rimborsabilità.

IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH ALLA RICERCA MEDICO-SCIENTIFICA

Questo studio, il primo nel suo genere, mette in luce la **rilevanza internazionale di un fonte di dati come HSD, che consente alla medicina generale Italiana di partecipare a ricerche di carattere internazionale che coinvolgono diversi Paesi Europei.** Infatti, HSD rappresenta uno dei pochi database delle cure primarie presenti in Europa.

Tali fonti di dati, come dimostra questo studio, consentono di fotografare la reale pratica clinica, in particolare per le condizioni croniche che sono gestite a livello territoriale e non richiedono necessariamente l'ospedalizzazione del soggetto, come appunto il diabete. Inoltre, **HSD, così come gli altri database impiegati in questo studio, sono una fonte unica di informazioni su tutti i possibili fattori alla base della scelta della terapia: sia demografici che clinici, nonché legati allo stile di vita del soggetto** (es. fumo, alcol, BMI, ecc.).

Infine, **queste fonti di dati riescono a tracciare anche i risultati degli esami laboratoristici eseguiti, come**

ad esempio il valore di emoglobina glicata. Sebbene sia ancora necessario un miglioramento della qualità di raccolta di quest'ultima tipologia di informazioni, esse **sono di estrema importanza quando si vuole indagare l'appropriatezza di impiego dei farmaci e il rispetto delle raccomandazioni di specifiche linee guida e criteri di eleggibilità e rimborsabilità.**

HEALTH SEARCH È... RICERCA INTERNAZIONALE

Bassa aderenza ai farmaci per la BPCO nella medicina generale: il ruolo dell'età, delle comorbidità e della politerapia

Davide L. Vetrano, Elisa Bianchini, Graziano Onder, Iacopo Cricelli, Claudio Cricelli, Roberto Bernabei, Germano Bettoncelli, Francesco Lapi
tratto da "Geriatrics & Gerontology International"
sito web: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ggi.13115/full>

IL CONTESTO

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rientra tra le patologie croniche a più elevata prevalenza, con stime che variano tra il 4% tra i giovani adulti e il 10% tra gli anziani. Secondo le stime del Global Burden of Disease, questa condizione clinica attualmente rappresenta la quarta causa di disabilità nella popolazione anziana e la quarta causa di morte nei Paesi occidentali. Nel prossimo futuro si prevede un incremento notevole della sua prevalenza, e alcune proiezioni la posizionano al terzo posto tra le cause di mortalità nel 2020.

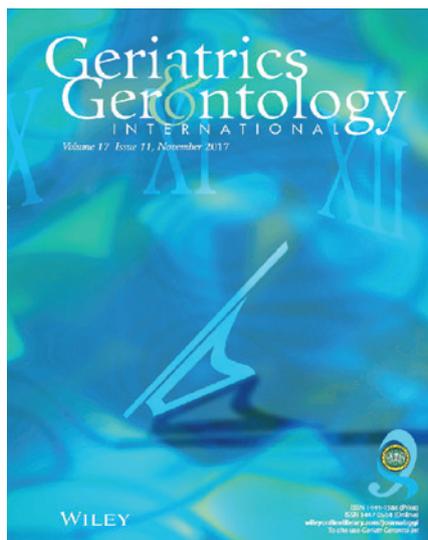
Negli ultimi anni diversi studi clinici randomizzati e controllati (RCT) hanno dimostrato come un trattamento farmacologico continuativo è in grado di controllare i sintomi, ridurre l'ostruzione respiratoria e migliorare la qualità della vita dei pazienti con BPCO. Di contro, **nella reale pratica clinica è frequente osservare un sottotrattamento dei pazienti affetti da BPCO e, soprattutto, una bassa aderenza alla terapia prescritta.**

Quest'ultimo aspetto può compromettere il raggiungimento dei benefici attesi dal trattamento farmacologico e, nel contempo, esporre il paziente a inutili eventi avversi.

Diversi fattori possono influenzare l'aderenza alle terapie croniche, alcuni dei quali legati al paziente (età, stili di vita e condizioni cliniche), altri all'organizzazione

sanitaria, e altri ancora al farmaco prescritto.

In tale contesto, il medico di medicina generale (MMG) gioca un ruolo fondamentale nella corretta gestione del paziente affetto da BPCO, nella fase di diagnosi, ma soprattutto, nell'individuazione della terapia più appropriata e nel monitoraggio della sua corretta assunzione da parte dell'assistito.



LO STUDIO

Considerata la necessità di produrre evidenze derivanti dalla pratica clinica reale, **la SIMG, in collaborazione con l'Università Cattolica di Roma e il Karolinska Institute di Stoccolma, ha condotto uno studio con lo scopo di individuare i determinanti della bassa aderenza ai farmaci impiegati per la BPCO nel**

contesto delle cure primarie.

Tra tutti i potenziali determinanti analizzati, lo studio ha posto particolare attenzione al ruolo giocato dall'età, dalle comorbidità e dalla politerapia.

A tal fine, è stata realizzata un'analisi basata sul database Health Search IMS Health Longitudinal Patients Database (HSD) che raccoglie le informazioni di circa 1.000 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 con una diagnosi di BPCO in trattamento con farmaci specifici per questa condizione (beta agonisti a lunga durata d'azione, tiotropio, corticosteroidi inalatori, nonché loro associazioni) nel periodo compreso tra il 2002 e il 2012. In base a tali criteri, **sono stati individuati 22.505 soggetti** (41,3% donne, età media di 67,3 anni) che sono stati seguiti per un anno a partire dalla prima prescrizione dei farmaci per la BPCO, al fine di stabilire il loro livello di aderenza al trattamento.

Questa coorte di pazienti presentava un elevato livello di complessità, sia in termini di comorbidità (il 44,9% presentava un valore al Charlson Index uguale o superiore a 2), **sia di politerapia** (il 59,5% della coorte assumeva 5 o più farmaci). Inoltre, per una parte di questi soggetti, è stato possibile stabilire il livello di gravità della malattia, secondo la stadiazione riportata dalle linee guida GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), arrivando a definire che il 25% rientrava nello stadio I,

il 66% nello stadio II e il 9% negli stadi III e IV.

L'aderenza al trattamento farmacologico è stata calcolata nell'anno di follow-up come proporzione di giorni coperti da prescrizione, rispetto ai giorni di osservazioni di ogni soggetto, definendo "scarsamente aderenti" quei soggetti che presentavano una copertura inferiore all'80%. In base a tale definizione, **il 77,7% dei pazienti con BPCO è stato considerato con una bassa aderenza al trattamento.**

L'analisi dei diversi fattori potenzialmente correlati alla bassa aderenza ha mostrato che **all'aumentare della gravità della malattia diminuisce il rischio che il paziente sia poco aderente alla terapia farmacologica.**

Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i pazienti con un'ostruzione delle vie respiratorie più grave hanno un maggior beneficio dal trattamento farmacologico e pertanto percepiscono in maniera più rilevante la necessità di una terapia continuativa. Inoltre, lo studio ha evidenziato che i pazienti anziani (≥ 65 anni) sono più attenti alla corretta assunzione dei farmaci. Tuttavia, quando questi soggetti sono esposti a una politerapia farmacologica, tendono ad avere un'aderenza inferiore. Tale risultato, associato al fatto che all'aumentare della comorbidità diminuisce il livello di aderenza al trattamento, ha fatto ipotizzare che **più dell'età anagrafica del soggetto è l'età biologica, ossia l'età pesata per lo stato di salute del paziente, a influenzare il livello di aderenza.** Pertanto, soggetti che assumono più farmaci e che presentano una maggior compromissione delle proprie condizioni cliniche (età biologica più alta) hanno un più basso livello di aderenza al trattamento. Inoltre, l'analisi ha evidenziato che **le donne presentano un livello di aderenza inferiore agli uomini;** questo risultato potrebbe essere dipeso dal fatto che esse, rispetto agli uomini, presentano una maggior suscettibilità ai sintomi della BPCO e agli esiti negativi del suo trattamento.

A ciò si aggiunge che nelle donne è stato riscontrato un maggiore tasso di sotto-trattamento.

Tra gli altri risultati dello studio è emerso che la **condizione di ex fumatore è un determinante della bassa aderenza; mentre l'abuso di alcol sembrerebbe favorire un livello più alto di aderenza.** Quest'ultimo aspetto potrebbe essere dovuto al fatto che coloro che fanno ampio uso di alcol, poiché maggiormente esposti a infezioni delle vie aeree, tendono a percepire maggiormente alcuni benefici dei farmaci per la BPCO e, di conseguenza, li assumono in maniera più continuativa.

L'insieme di questi risultati ha portato gli autori a concludere che **esiste un problema di scarsa aderenza al trattamento tra i pazienti affetti da BPCO in carico alla medicina generale. Tale problema è ancor più rilevante quando aumenta la complessità clinica del paziente. Pertanto, il MMG è chiamato a porre maggiore attenzione alla questione della continuità di trattamento in tutti i suoi pazienti affetti da BPCO e in particolar modo in quelli con età biologica avanzata.**

IL CONTRIBUTO DI HEALTH SEARCH ALLA RICERCA MEDICO-SCIENTIFICA

La peculiarità e l'importanza di HSD nella ricerca medico-scientifica internazionale sono attestate dal fatto che **questo studio è il primo in Italia a fornire informazioni sull'aderenza al trattamento dei pazienti con BPCO nella pratica clinica della medicina generale italiana.** Inoltre, i risultati ottenuti da quest'analisi, se da un lato presentano discrepanze con quelli derivanti da altre analisi basate su fonti di dati differenti (database amministrativi), dall'altro risultano del tutto sovrapponibili a quelli ottenuti da uno studio condotto sul database della medicina generale di Copenaghen che però ha preso in esame un numero inferiore di pazienti.

Lo studio descritto conferma l'estrema importanza di **fonti di dati quale HSD, che possono generare evidenze derivanti dalla reale pratica clinica, colmando le lacune insite negli RCT.** In virtù del fatto che questa fonte di dati traccia l'effettiva prescrizione dei farmaci, per una quota rilevante di soggetti non selezionati, è possibile ottenere un dato attendibile sulla continuità al trattamento dei pazienti e, quindi, sulla loro aderenza. Inoltre, grazie alla tipologia di informazioni contenute in questa fonte di dati, relative sia ad aspetti clinici, sia a quelli sullo stile di vita, è possibile individuare gli effettivi determinanti di una scarsa aderenza al trattamento. Proprio sulla base di questi fattori **è possibile mettere in atto strategie indirizzate a migliorare tale problematica molto rilevante per la gestione delle patologie croniche che, spesso, è resa più complicata dalla presenza di fragilità del paziente dovuta all'avanzare dell'età, alla presenza della multimorbidità e della politerapia.**

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
~~€ 200,00 + IVA~~
GRATUITA

Canone annuo: € 200,00 + IVA
~~€ 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

Vaccinazioni per l'età adulta: ragioni, opportunità e prospettive

Alessandro Rossi¹, Pietro Tasegian²

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

video

<https://goo.gl/VgWrs2>



Introduzione: l'utilità scientifica, clinica, sociale ed economica della vaccinazione per adulti

Tra le conquiste della medicina moderna, l'immunizzazione tramite vaccinazione rappresenta sicuramente uno degli interventi clinicamente più efficaci. Il successo dell'immunizzazione ha contribuito decisamente all'aumento dell'aspettativa di vita e alla riduzione delle patologie infettive viste lungo tutto il ventesimo secolo. Questo successo è, per la maggior parte, dovuto agli eccellenti risultati ottenuti con l'immunizzazione infantile. Sebbene la vaccinazione adulta potenzialmente abbia gli stessi effetti benefici di quella infantile, i più ridotti tassi vaccinali negli adulti, rispetto a quelli nei bambini, hanno fortemente limitato questi effetti.

Le strategie vaccinali nella popolazione adulta variano in base all'età, alle comorbidità sottostanti, ai rischi legati allo stile di vita e ai contatti nell'ambito domestico-familiare. In situazioni del genere, la vaccinazione ha un duplice obiettivo: fornisce ai singoli individui un'immunità potenziata e permette di proteggere gli altri soggetti della comunità, soprattutto quelli più deboli (bambini, anziani, soggetti immunocompromessi), tramite l'immunità di gregge ("herd immunity").

In altre situazioni, l'obiettivo primario della vaccinazione è la possibilità di proteggere i più vicini contatti del soggetto cui è destinata la vaccinazione. Ad esempio, immunizzando i novelli genitori contro influenza e pertosse, si protegge non solo

questi soggetti, ma – cosa più importante – si riduce la possibilità di trasmissione di queste al loro neonato, che ha un rischio di morbilità e mortalità molto più grande per queste patologie. Questa strategia, nota come "cocooning"¹, permette infine a soggetti vaccinati di poter entrare in contatto con pazienti immunocompromessi con relativa sicurezza.

Da una decina di anni, la comunità medico-scientifica ha messo grande enfasi nell'educazione degli operatori sanitari (medici e non) e del pubblico sull'importanza delle vaccinazioni per adulti. Negli Stati Uniti, il *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) iniziò già nel 2002 a pubblicare un calendario annuale delle vaccinazioni per la popolazione adulta, allo stesso modo di quanto fatto per le vaccinazioni infantili a partire dal 1983, con l'obiettivo di incrementare il tasso di vaccinazione per adulti contro influenza, pneumococco, Herpes Zoster ed epatite B. Anche il recente nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Nazionale 2017-2019 va in questa direzione, promuovendo un ampliamento dell'offerta vaccinale per i giovani adulti e gli anziani e un progressivo incremento delle coperture vaccinali nel prossimo triennio. Questi sforzi, scientifici e di sanità pubblica, possono essere sup-

portati dall'attività di raccomandazione e/o somministrazione del medico di medicina generale (MMG) delle vaccinazioni appropriate durante tutto il corso della vita degli individui. Le istituzioni sanitarie devono confrontarsi, infatti, con nuove sfide di salute pubblica, sempre più importanti e derivanti dall'incremento della speranza di vita:

- il progressivo incremento del numero di soggetti affetti da patologie croniche ha prodotto una popolazione di soggetti fragili che nel corso di malattie infettive, vaccino-prevenibili, possono più frequentemente andare incontro a complicanze, o a peggioramento della patologia cronica sottostante, la cui gestione, clinica e non, è complessa, con elevati costi sul versante sociale, sanitario ed economico;
- l'invecchiamento attivo e in salute: l'allungamento dell'età in condizioni di buona salute, inoltre, ha ampliato la popolazione di soggetti adulti e anziani attivi che possono dedicarsi ad attività lavorative o di tempo libero molto al di là dell'epoca del pensionamento; queste persone svolgono un rilevante ruolo di supporto economico, sociale e familiare;
- il fenomeno dell'immunosenescenza, riducendo progressivamente la funzione del sistema immunitario, non garantisce un'adeguata risposta fisiologica alle malattie infettive e si associa con la riduzione dell'immunità acquisita nell'infanzia. Questo fenomeno rende necessario programmare interventi d'immunizzazione di richiamo (*booster*). In aggiunta a quello scientifico, il valore

¹ La forma verbale "to cocoon" in lingua inglese significa "proteggere come in un bozzolo" e la forma sostantivizzata "cocooning" viene usata per indicare la "tendenza a passare tutto il tempo libero nella propria abitazione, allestita come un ambiente quanto più possibile confortevole e accogliente" (cit. Vocabolario Treccani online).

economico delle vaccinazioni è un aspetto che dovrebbe favorirne massicci investimenti per una massima diffusione: la riduzione delle malattie prevenibili da vaccino comporta un risparmio di costi (diretti e indiretti) che a medio e lungo termine ha un impatto positivo sulla sostenibilità economico-finanziaria dei sistemi sanitari nazionali, garantendo un utilizzo equo e redditizio delle scarse risorse disponibili. Infine, non possiamo dimenticarci del valore sociale della pratica vaccinale: il raggiungimento di un'elevata copertura immunitaria nella popolazione bersaglio (immunità di gregge) significa proteggere coloro che non possono beneficiare della vaccinazione per condizioni cliniche che ne impediscono l'immunizzazione.

La prevenzione è una delle risposte più appropriate per affrontare la sfida di garantire a tutti le migliori condizioni di vita in quanto contribuisce a migliorare la salute di una popolazione che invecchia. Oggi, secondo le stime pubblicate in *Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. National Health Accounts 2013* [Comptes Nationaux de la Santé 2013, Paris, France: 2014], la vaccinazione impegna circa lo 0,3-0,5% della spesa sanitaria in Paesi dell'UE come la Francia e l'Italia e rappresenta uno degli interventi sanitari dal miglior profilo costo-beneficio. Le vaccinazioni, grazie ai casi di malattia prevenuti e alle relative complicanze evitate, possono generare importanti risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale oltretutto per la società stessa. Un significativo esempio, in base ai dati elaborati e pubblicati da Preaud et al. nel 2014, è quello della vaccinazione anti-influenzale che ha consentito, con gli attuali tassi di copertura vaccinale (> 50%) su tutta la popolazione osservata, di evitare 1,6 milioni di casi, 45.000 ospedalizzazioni e 700.000 visite specialistiche, di risparmiare in questo modo 248 milioni di euro e di salvare più di 25.000 persone l'anno.

Incrementare i tassi di vaccinazioni per la popolazione adulta

Per quanto riguarda la strutturazione di un percorso vaccinale lungo tutto il corso della vita di un individuo, in Italia, da qualche anno, la SIMG (Società Italiana di Medicina

Generale e delle Cure Primarie) ha concretizzato sforzi e progetti volti a creare una proposta vaccinale integrata non solo per l'infanzia ma anche per l'età adulta.

A proposito di costi relativi alle mancate vaccinazioni, nell'edizione della Gazzetta Ufficiale (serie generale n. 41, in data 18.02.2017) in cui è stato pubblicato il nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, veniva stimato anche un "*costo della malattia in assenza di vaccinazione e riduzione annua dei costi diretti stimati per la malattia*", di cui pubblichiamo qui uno stralcio relativo alle vaccinazioni per adulti/anziani (Tab. I). Pertanto, al fine di garantire alla popolazione generale condizioni di vita per quanto possibile in buono stato di salute fino all'età avanzata, e per consentire la protezione da gravi complicanze derivanti da malattie infettive in malati cronici, risulta opportuno fornire indicazioni univoche in merito alle vaccinazioni indicate in ogni età e ai soggetti appartenenti a gruppi a maggior rischio di gravi conseguenze cliniche. Oltre alle strategie vaccinali basate sull'età, un versante di grande rilievo delle politiche vaccinali è rappresentato dalle strategie basate sulla presenza di condizioni di rischio di natura clinica: pazienti affetti da patologie croniche (malattie cardiovascolari, respiratorie, oncoematologiche, metaboliche, renali croniche, disordini immunologici e HIV) presentano maggiore vulnerabilità e fragilità e, pertanto, rientrano, indipendentemente dall'età, in gruppi di soggetti per i quali sono indicate specifiche vaccinazioni. Nonostante i dimostrati benefici dei vaccini, i tassi di immunizzazione della popolazione adulta continuano a essere a un livello troppo basso, un dato oggi inaccettabile. Ciò rispecchia da una parte le difficoltà di individuare capillarmente tali soggetti, offrendo loro attivamente le vaccinazioni indicate e monitorando i progressi nel raggiungimento degli obiettivi di protezione della popolazione target, dall'altra alla pericolosa, immotivata e irresponsabile deriva anti-scientifica che, a seguito delle attività dei gruppi anti-vaccinisti, ha portato troppe persone con scarse o nulle conoscenze medico-scientifiche a dubitare dell'efficacia e della sicurezza delle vaccinazioni per motivi che esulano da criteri scientifici, e che risultano estremamente fragili, a cui si contrappongono

invece numerosi e solidi dati portati dalla letteratura scientifica in merito.

Per migliorare i tassi di vaccinazione negli adulti, sono state proposte molte raccomandazioni orientate ai singoli individui e molte iniziative di sanità pubblica, volte alla corretta comunicazione e all'attiva promozione della pratica vaccinale per gli adulti oltre che per i bambini:

- campagne di formazione e informazione diffuse tramite mass-media (quotidiani, TV, radio, web) sulle malattie prevenibili con vaccino e sulle vaccinazioni, basate su una solida conoscenza scientifica al fine di rendere consapevole il cittadino, nel proprio stesso interesse oltre che della collettività, sia delle strategie in atto sia dei benefici attesi;
- contrasto alla disinformazione (vale a dire informazione non coerente con la conoscenza scientifica e con la posizione delle Autorità Sanitarie) fornita agli utenti/cittadini da operatori sanitari facenti parte del sistema sanitario nello svolgimento delle loro funzioni e prerogative pubbliche;
- accertarsi che la proposta della vaccinazione arrivi a tutti (sistema attivo di avviso/richiami; allegata al cedolino mensile per tutti gli operatori sanitari di ASL e ospedali; inviata al compimento del 60° anno di età, allo stesso modo degli screening regionali);
- portare la vaccinazione il più vicino possibile al posto di lavoro (per chi lavora in aziende, tramite la visita di idoneità del medico competente);
- differenziazione delle strategie di intervento in base all'età o al rischio demografico con monitoraggio e sorveglianza dell'omessa vaccinazione e delle coperture vaccinali;
- garantire attivamente un'offerta vaccinale ampia e innovativa, basata su solide acquisizioni scientifiche e in linea con le posizioni internazionali (counseling attento, pragmatico, scrupoloso e scientificamente corretto ed esaustivo), evitando diseguità di accesso alla popolazione, attraverso il coinvolgimento sinergico di AUSL, Medicina Generale, organizzazioni territoriali delle Cure Primarie (Distretti, Case della Salute, AFT, UCCP), operatori sanitari (non solo medici, ma anche infermieri)

e specialisti delle strutture ospedaliere e degli ambulatori/strutture territoriali convenzionate;

- osservanza della raccomandazione alla profilassi vaccinale degli operatori sanitari, non escludendo l'obbligatorietà in casi di emergenza ² (non possiamo negare che un MMG che trascuri le vaccinazioni per sé stesso e per i propri familiari sia scarsamente credibile agli occhi di un paziente).

Occorre però sottolineare che promuovere la vaccinazione per poi renderla scarsamente accessibile o poco confortevole è certamente un'occasione persa: piccole e/o grandi mancanze sul piano organizzativo e logistico, insieme anche a costi non irrilevanti (per tutti quelli che vorrebbero vaccinarsi ma non rientrano in criteri di gratuità o compartecipazione della spesa) dato il periodo storico che vede una profonda crisi economico-finanziaria, spesso conducono a una mancata vaccinazione, in quanto il paziente desiste di fronte a tutti quei problemi che percepisce come deficit delle istituzioni di sanità pubblica.

I MMG, che ben conoscono la storia clinica dei loro assistiti, dovrebbero considerare specificatamente età, lavoro, stile di vita e condizioni mediche per creare un piano di vaccinazione efficace per ciascun paziente. Esperti e società scientifiche concordano nel ritenere che un approccio vaccinale per tutta la vita possa garantire elevate coperture vaccinali nella popolazione adulta. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in un recente report, ha specificamente trattato la rilevanza delle politiche vaccinali per gli adulti in ottica dell'invecchiamento della popolazione: promuovere strategie di *healthy ageing*, tra le quali un approccio alla vaccinazione "per tutta la vita" (*life course*) e la necessità di promuovere le vaccinazioni con idonei programmi formativi e informativi.

L'immunosenescenza e le vaccinazioni

Un declino della risposta immunitaria correlato all'età comporta una maggiore suscettibilità alle infezioni e un rischio di maggiore gravità della malattia infettiva negli anziani, fenomeno che, associato alle frequenti patologie concomitanti, rappresenta una sfida per la salute pubblica. Le malattie nell'anziano tendono a essere più gravi e hanno un impatto maggiore in termini di morbosità, disabilità, qualità della vita e mortalità. Tuttavia, alcune delle più comuni infezioni (ad es. influenza, infezione pneumococcica) sono prevenibili con l'impiego dei vaccini, ma la conoscenza da parte della popolazione (specialmente quella a rischio) dei benefici da essi derivati e l'utilizzo di queste strategie preventive sono ancora troppo scarse. La vaccinazione nella popolazione adulta deve diventare un componente chiave delle strategie atte a favorire, insieme all'implementazione di altri interventi preventivi volti a promuovere uno stile di vita sano, il mantenimento di un buono stato di salute nel lungo termine. Ciò in considerazione delle numerose e solide evidenze che la letteratura scientifica ha prodotto a supporto dei benefici che questo approccio ha su morbosità, mortalità e qualità della vita. In effetti, senza un programma vaccinale specificamente mirato sugli adulti di 60 o più anni di età, le malattie infettive in questa popolazione rimarranno un grande problema per le autorità sanitarie, a maggior ragione se teniamo conto dell'ulteriore aumento, previsto nei prossimi anni, della popolazione di età ≥ 65 anni. Il miglioramento della qualità di vita è anch'esso un importante risultato da considerare in ogni strategia di invecchiamento in salute.

Il nuovo PNPV 2017-2019 e le vaccinazioni per gli adulti

Gli obiettivi del PNPV 2017-2019 sono molteplici e comprendono tutte le vaccinazioni a partire dall'età infantile fino a quella adulta. In questo articolo cercheremo di focalizzarci su tutte le pratiche vaccinali prevalentemente inerenti all'età adulta (che per convenzione viene fatta partire dal compimento del 18° anno di età) che secondo le previsioni del PNPV dovranno vedere un sostanziale aumento delle coperture nei prossimi 3 anni.

Vaccinazione anti-influenzale

Nel 2003 l'OMS ha indicato ai Paesi membri di attivare con urgenza politiche vaccinali in grado di produrre un incremento delle coperture per l'influenza in tutte le categorie target (persone ad alto rischio e soggetti di età ≥ 65 anni), raggiungendo come valore minimo accettabile il 75% nel 2010. Il valore di copertura vaccinale ottimale è indicato, invece, nel 95%. Pertanto, gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono la riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte, e la riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità. La vaccinazione induce una risposta immunitaria che protegge il soggetto dall'influenza (protezione individuale), ciò è particolarmente importante per i soggetti per i quali le complicanze dell'influenza sarebbero particolarmente gravi (ad es., soggetti ≥ 65 anni e pazienti affetti, ad es., da malattie croniche); inoltre, riducendo il numero dei malati e la diffusione dei virus influenzali da parte dei soggetti infetti, si riduce il rischio di trasmissione dei virus agli altri membri della collettività, e si limita la circolazione interumana dei virus (protezione collettiva). A causa dell'alto tasso di mutazioni dei virus dell'influenza, il sistema immunitario non ha la capacità di proteggere ogni anno l'organismo contro le nuove varianti virali. Pertanto, a causa di questa potenziale variabilità, annualmente viene modificata la composizione dei vaccini disponibili per fronteggiare i ceppi virali predominanti previsti per l'anno venturo. L'OMS pubblica le raccomandazioni due volte l'anno, una volta per ciascun emisfero, queste vengono recepite dalle agenzie regolatorie nazionali (in Italia dal Ministero della Salute) che, analizzando i risultati delle analisi genetiche e antigeniche e delle proprietà di crescita, indicano l'inserimento di un ceppo antigenicamente simile, o meglio, analogo al virus raccomandato. Solitamente ci sono due tipologie di vaccini per l'influenza, entrambi inattivati: un vaccino trivalente, che comprende 3 ceppi influenzali (due sottotipi A e un *lineage B*), e un vaccino quadrivalente che comprende 4 ceppi influenzali (due sottotipi A e due *lineage B*). I vaccini trivalenti (TIV) contengono tre ceppi virali raccomandati annualmente dagli enti regolatori, mentre i vaccini quadrivalenti (QIV) ne contengono

² Oltre all'obbligatorietà, sarebbe opportuno prevedere delle norme sanzionatorie in caso di rifiuto che siano efficacemente e paradigmaticamente applicabili (fino anche all'allontanamento dalle strutture ospedaliere/ambulatoriali/territoriali convenzionate laddove necessario).

gono quattro, rappresentati, nello specifico, da: un sottotipo H3N2 del virus influenzale A, un sottotipo H1N1 del virus influenzale A e uno (TIV), o due (QIV) lineage di virus influenzale B. Le diverse formulazioni di vaccini disponibili, infine, possono differire tra loro per la via di somministrazione (intramuscolare o intradermica), per formazione (frammentato – *split* – o a sub-unità), e per assenza o presenza di sostanze ad attività adiuvante. L'OMS stima che la vaccinazione antinfluenzale prevenga il 70-90% dei casi di influenza tra gli adulti sani; i dati pubblicati da Nichol et al. (2007) indicano, in una popolazione di soggetti ≥ 65 anni affetti da BPCO, una riduzione del 27% del rischio di ospedalizzazione per polmonite o influenza e del 48% del rischio di decesso. L'efficacia dei vaccini anti-influenzali dipende dall'età dei soggetti a cui vengono somministrati, così come dal grado di similarità tra i ceppi contenuti nel vaccino e i virus circolanti predominanti. I bambini di età > 6 mesi, gli adulti di età ≥ 65 anni e le donne in gravidanza dovrebbero ricevere il vaccino anti-influenzale. È stato dimostrato che il vaccino è sicuro e con effetti favorevoli in gravidanza: gli studi dimostrano che vaccinare donne in gravidanza porta a una riduzione pari al 29% di malattie respiratorie febbrili per le gestanti e a una riduzione pari al 36% per i loro neonati nei primi 6 mesi di vita. Studi epidemiologici (Bonanni 2012 e 2017; Flore 2010; Garattini 2011; Treanor 2016; WHO 2012) hanno peraltro evidenziato che la copertura vaccinale anti-influenzale nelle categorie a rischio (broncopneumopatici cronici, diabetici, cardiopatici) è particolarmente bassa (attestandosi infatti al 25% per la stagione 2016-2017 [Circolare Ministero della Salute 2017], mentre le coperture nei soggetti di oltre 65 anni appaiono migliori, seppure, tuttavia, in riduzione negli ultimi anni).

Vaccinazione anti-pneumococcica

Le malattie pneumococciche rimangono un problema di salute pubblica importante che causa un'elevata morbilità e mortalità: i dati in Italia confermano che i valori più elevati di incidenza di malattie pneumococciche invasive si riscontrano nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni e nella fascia pediatrica, ma, se mettiamo a confronto i dati degli ultimi anni (2008-2012),

si osserva un incremento significativo nella fascia di età ≥ 65 anni. I crescenti livelli di resistenza di *S. pneumoniae* agli antibiotici osservati negli ultimi decenni hanno reso più complicata la gestione delle patologie: nel 15-30% dei casi, *S. pneumoniae* presenta una poliresistenza.

A oggi abbiamo a disposizione due tipi di vaccino anti-pneumococcico: il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV-23) e il vaccino coniugato 13-valente (PCV-13), entrambi ben tollerati. Il PPV-23 è costituito da polisaccaridi capsulari purificati dei 23 sierotipi che più frequentemente causano malattie pneumococciche: induce una risposta immunitaria T-indipendente e la durata dell'immunità conferita è pari a circa 5 anni. È possibile una rivaccinazione a distanza di 5 anni dalla precedente somministrazione; non ci sono dati solidi su efficacia e sicurezza di ulteriori dosi. I dati degli studi sul vaccino PCV-13 nei soggetti al di sopra dei 50 anni di età mostrano che l'immunogenicità del vaccino coniugato è significativamente superiore a quella del PPV-23 sulla maggior parte (8/12) dei sierotipi comuni ai due vaccini: il PCV-13, infatti, essendo coniugato, induce una risposta T-dipendente con produzione di IgG a maggiore affinità e una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV-13, sia di una successiva vaccinazione con PPV-23. Pertanto, il vaccino PCV-13 può essere raccomandato per adulti ≥ 50 anni indipendentemente dalla loro storia vaccinale e di solito viene inoculato prima del PPV-23. La sequenzialità tra i due vaccini prevede un intervallo di tempo di almeno un anno per garantire la maggiore protezione raggiungibile in termini di risposta immunologica e di aumento della copertura sierotipica (in quanto il vaccino PPV-23 può tutelare anche nei confronti delle malattie pneumococciche causate da sierotipi aggiuntivi non presenti nel vaccino coniugato).

Vaccinazione anti-Herpes Zoster

L'*Herpes Zoster* (HZ), noto anche come "fuoco di Sant'Antonio", è una patologia comune e debilitante causata dalla riattivazione del virus della Varicella Zoster (VZV) che mostra un'incidenza che cresce con l'aumentare dell'età e/o la riduzione della risposta immunitaria cellulo-mediata (le cel-

lule T della memoria, VZV specifiche, infatti, si riducono con l'età, soprattutto a partire dai 50 anni). Diversi studi suggeriscono che oltre all'età, le condizioni di salute come il diabete, la BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), le cardiopatie, la depressione maggiore, gli eventi stressanti della vita e trattamenti immunosoppressivi possono aumentare il rischio di HZ, in quanto possono ridurre la risposta cellulo-mediata al virus. Ciò nonostante circa il 90% dei pazienti affetti da HZ sono immunocompetenti. Il PNPV 2017-2019 individua alcuni soggetti a rischio per la presenza di alcune comorbidità che può aumentare il rischio di patologia da HZ o aggravarne il quadro sintomatologico. Oltre alla fascia d'età anziana la vaccinazione va quindi offerta in presenza di: diabete mellito, patologie cardiovascolari, BPCO, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva. L'incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo, correlata all'età della popolazione: da 2-3/1000 persone/anno fra 20 e 50 anni a 5/1000 nella sesta decade, 6-7/1000 nella settima-ottava decade fino a più di 10/1000 dalla nona decade di vita. In Europa è stata concessa dal 2006 l'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino vivo attenuato contenente VZV, ceppo Oka/Merck, a elevato contenuto antigenico. Il vaccino anti-HZ agisce diversamente da altri vaccini comunemente usati in quanto non previene l'infezione (o le conseguenze della stessa da parte di un patogeno che proviene dall'esterno), ma contrasta la riattivazione e replicazione virale di un patogeno, il VZV, già presente e latente all'interno dei gangli nervosi delle radici sensitive del midollo spinale. Il vaccino, ben tollerato e sicuro, è indicato, in una singola dose, per la prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica associata all'HZ nei soggetti di età ≥ 50 anni a eccezione dei soggetti seriamente immunodepressi (trattandosi di un vaccino vivo attenuato). Nel trial clinico il vaccino anti-HZ è risultato efficace nel prevenire la malattia nel 51% dei casi, mentre in coloro che hanno sviluppato HZ, il vaccino ha diminuito la severità di malattia e la durata del dolore nel 57% dei casi e ha prevenuto lo sviluppo della nevralgia post-erpetica approssimativamente nel 66% dei casi. La durata degli effetti protettivi del vaccino anti-HZ non è stata determinata, tuttavia studi recenti mostrano che la

protezione dura almeno 4 anni. L'efficacia del vaccino diminuisce con l'età, mostrandosi più efficace nella fascia di età tra i 60 e i 69 anni rispetto a quelli di età pari o superiore a 70 anni. Attualmente è in fase avanzata di autorizzazione europea da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) un nuovo vaccino (a subunità e adiuvato), che sarà disponibile probabilmente nel 2018 in Italia ed Europa ma già approvato in Canada e USA, che negli studi clinici randomizzati ha dimostrato un'efficacia superiore al 90% nella prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica in tutti i soggetti di età \geq a 50 e 70 anni, rispettivamente.

Vaccinazione anti-meningococcica

Le infezioni invasive da meningococco sono più frequenti tra i bambini di età $<$ 5 anni, ma la malattia colpisce anche gli adolescenti e gli adulti (specialmente giovani adulti). Il sierotipo C è uno dei più rappresentati nei Paesi Europei, Italia compresa. L'altro sierotipo più diffuso nel nostro paese è il ceppo B per il quale è disponibile da 3 anni anche in Italia un vaccino di nuova concezione capace di indurre una robusta risposta anticorpale. Gli altri sierotipi A, W135 e Y, contenuti nel vaccino coniugato tetravalente, sono più rari nel nostro Paese, anche se il sierotipo Y è in aumento, soprattutto tra gli adolescenti e i giovani adulti. Le patologie invasive da meningococco, pur non frequenti, costituiscono una seria minaccia alla salute e sono, tra le malattie prevenibili mediante vaccino, quelle percepite come più drammatiche dalla popolazione. Il verificarsi anche di relativamente pochi casi di malattia rappresenta un evento drammatico, gravato da un'elevata probabilità di morte e di sequele permanenti.

Come prima accennato, è opportuno suddividere le tipologie di vaccino antimeningococcico: i vaccini coniugati, anti-meningococco C (monovalente) e anti-A/C/Y/W135 (tetravalente), e il vaccino anti-meningococco B. Per quanto riguarda i primi, entrambi contengono antigeni polisaccaridici capsulari coniugati che evocano una risposta immunitaria T-mediata. Più del 98% degli adulti sani che riceve il vaccino anti-meningococco coniugato mono- o tetravalente sviluppa un titolo anticorpale protettivo con una immunità che dura 5 anni, pertanto, in base alla condizioni clinica, potrebbe

essere necessaria una dose di richiamo. Il vaccino anti-meningococco B, disponibile ora anche in Italia, è ottenuto con tecniche di "reverse vaccinology": questo vaccino (4CMenB) contiene tre proteine ricombinanti (fHbp: *factor H binding protein*, NadA: *Neisserial adhesin A*, NHBA: *Neisserial Heparin Binding Antigen*) e OMV ("outer membrane vesicles") derivati dal ceppo epidemico della Nuova Zelanda (NZ98/254) del meningococco B, capaci di indurre una robusta risposta anticorpale. Data la sua recente introduzione, non ci sono ancora molti studi in letteratura, ma quelli presenti, tre condotti su soggetti di età tra 11 e 24 anni e uno in soggetti di età tra i 18 e i 50 anni, dimostrano che una risposta anticorpale in più del 98% dei soggetti dopo le due dosi di vaccino e la persistenza del titolo anticorpale protettivo a 18 e a 23 mesi dopo la seconda dose variava dal 77% al 94% dei soggetti. Sebbene questi primi dati siano incoraggianti, ovviamente ulteriori studi saranno necessari per ottimizzare l'esperienza vaccinale con questo nuovo vaccino.

La vaccinazione con vaccino monovalente anti-meningococco C coniugato o con vaccino tetravalente A/C/Y/W135 coniugato, per gli adulti sani che ricevono la loro prima dose all'età di 16 anni o dopo, non è necessaria una dose di richiamo. Dopo l'età di 21 anni, la vaccinazione di routine di persone che non hanno un alto rischio di esposizione non è raccomandata ma il vaccino tetravalente coniugato A/C/W135/Y è raccomandato, con due dosi distanziate tra loro di almeno 8-12 settimane, a tutti i soggetti a rischio di conseguenze per patologie meningococciche come pazienti affetti da emoglobinopatie (talassemia e anemia falciforme), asplenia funzionale o anatomica, condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi), diabete mellito, insufficienza renale cronica (clearance creatinina $<$ 30 ml/min), immunodeficienze congenite o acquisite, infezione da HIV, epatopatie croniche, perdita di liquido cerebrospinale (traumi, interventi neurochirurgici), anomalie immunologiche. Altre condizioni che possono costituire indicazione alla vaccinazione con una sola dose sono la nuova assunzione quale militare

in ferma volontaria, l'effettuazione di frequenti viaggi o il soggiorno in Paesi in cui la malattia meningococcica è iperendemica o epidemica (ad es. "cintura della meningite" dell'Africa sub-sahariana). Ovviamente anche i medici e gli operatori sanitari dovrebbero provvedere alla vaccinazione anti-meningococcica tetravalente. Infine, è utile sempre ricordare che la vaccinazione anti-meningococcica è esemplificativa del valore clinico ma anche sociale dei vaccini: la vaccinazione di massa nel 1999 in Gran Bretagna ha dimostrato efficacemente come il vaccino anti-meningococcico non solo protegge dall'infezione ma impedisce drasticamente, se non azzerava, la circolazione del batterio nelle fasce di età più colpite e questo dato dovrebbe spingere sempre più medici e istituzioni di sanità pubblica a diffondere la vaccinazione capillarmente su tutto il territorio. Lo stesso discorso merita il vaccino anti-meningococcico B: rappresenta una necessità epidemiologica ed etica tanto quanto quella per A/C/W135/Y, pertanto si raccomanda il suo utilizzo per la vaccinazione gratuita dei soggetti a rischio di tutte le età con comorbidità (le stesse di quelle per la vaccinazione tetravalente A/C/Y/W135) o per attività lavorativa (ad es. medici, infermieri, operatori che lavorano nei laboratori di microbiologia, esposti alla *Neisseria meningitidis*) e in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti.

Vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse

Riteniamo opportuno riportare anche questa vaccinazione, solitamente limitata all'età infantile, in quanto l'epidemiologia e le evidenze ci dicono invece che si tratta di patologie che in qualche modo coinvolgono anche l'età adulta: difterite, tetano e pertosse.

La difterite, oggi, è considerata una malattia sotto controllo in Europa. Tuttavia, i casi fatali pediatrici verificatisi in Spagna nel 2015 e in Belgio nel 2016 hanno riportato l'attenzione sulla necessità di mantenere elevata la protezione contro la malattia mediante la vaccinazione di tutte le fasce di età, inclusa quella adulta.

Un recentissimo studio europeo, che ha compreso l'Italia, ha purtroppo evidenziato

FIGURA 1.

Percentuale di soggetti non protetti contro la difterite in alcuni Paesi europei (da Weinberger et al., 2017, mod.).

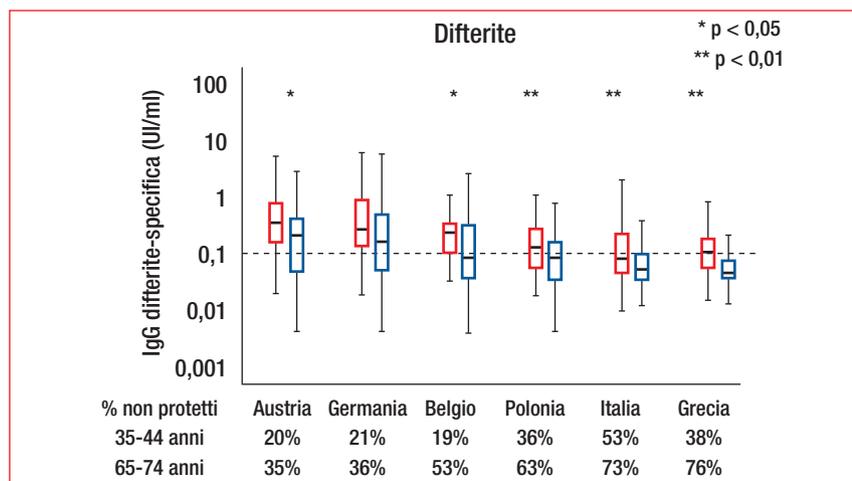
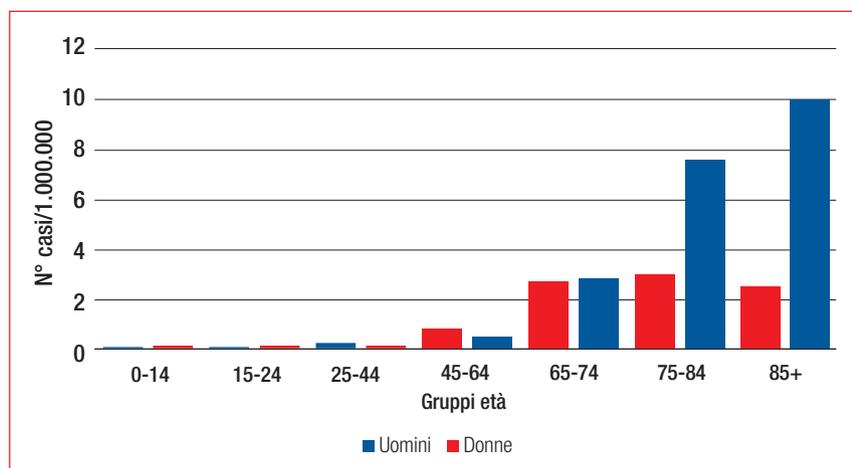


FIGURA 2.

Incidenza dei casi di tetano notificati in Italia nel periodo 2001-2010 (da Filia et al., 2014, mod.).



che nel nostro Paese la quota di soggetti NON protetti contro la difterite è molto alta, attestandosi oltre il 70% negli individui di età maggiore di 65 anni (Fig. 1).

A detta degli autori dello studio, il motivo di tale allarmante risultato sarebbe da riferire alla mancanza di consapevolezza sul valore della vaccinazione anti-difterica da parte della popolazione e dal mancato monitoraggio da parte dei medici curanti dello stato vaccinale degli assistiti.

Nonostante il tetano sia una malattia completamente prevenibile, uno studio di seroprevalenza recente mostra che, in Italia, si continuano a verificare casi di tetano

e i tassi di notifica e di ospedalizzazione riportati risultano più alti rispetto a quelli di altri paesi europei. Nella gran parte dei casi riscontrati si trattava di soggetti non vaccinati o con vaccinazione incompleta; l'80% dei casi si è verificato in soggetti di età superiore ai 64 anni e con una incidenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini (Fig. 2). I dati di seroprevalenza della popolazione studiata mostrano livelli di suscettibilità che aumentano all'aumentare dell'età degli individui, infatti più del 50% dei soggetti con un'età compresa fra 45 e 65 anni e oltre i due terzi dei soggetti di età superiore ai 65 anni avevano livelli anticorpali

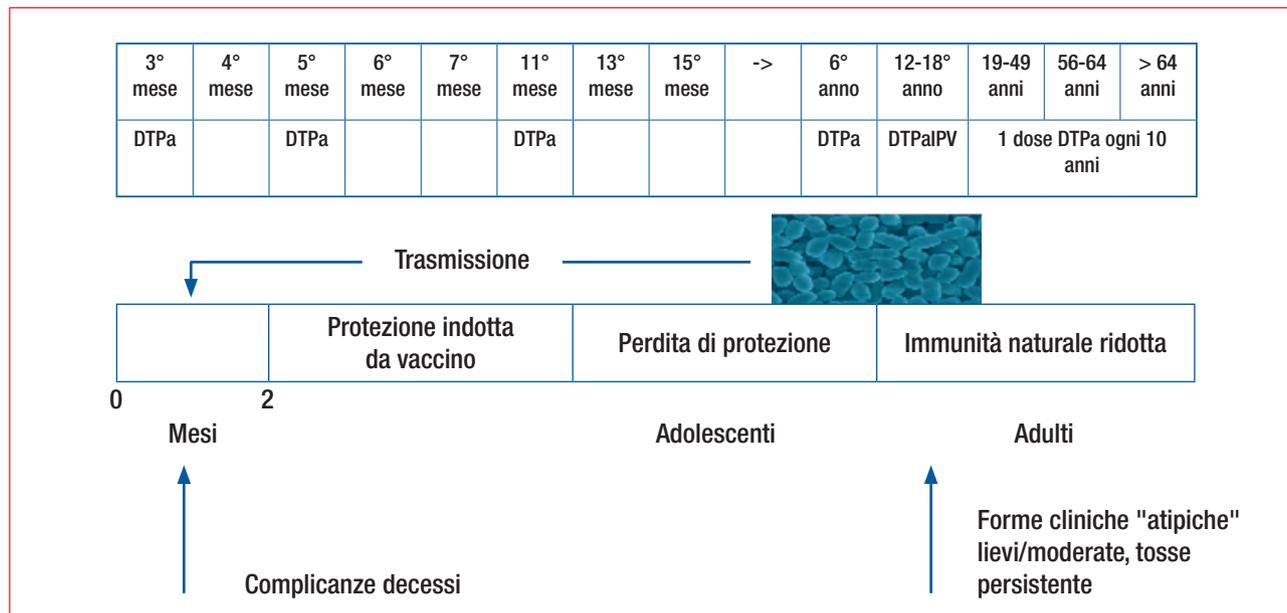
bassi (< 0,01 UI/ml), tali da non garantire protezione. Poiché il tetano si contrae direttamente dall'ambiente, elevate coperture vaccinali dell'infanzia o dell'adolescenza non determinano la cosiddetta "immunità di gregge", rendendo importanti i richiami decennali in età adulta.

La pertosse continua a costituire un rilevante problema di sanità pubblica, anche in paesi come l'Italia. Si tratta di una malattia altamente contagiosa, che può colpire da 12 a 17 persone (casi secondari) a partire da un ammalato (caso indice) in una popolazione interamente suscettibile. Non esistono correlati di siero-protezione per la pertosse, ovvero non è possibile stabilire con certezza lo stato di protezione o suscettibilità di un individuo. La storia naturale della malattia ci insegna che la pertosse non conferisce una immunità permanente. Tale immunità infatti, sia ingenerata dal vaccino o dalla malattia, si riduce progressivamente in un periodo compreso tra i 5 e i 15 anni rendendo l'individuo nuovamente suscettibile alla malattia stessa. Ecco perché è necessario effettuare periodici richiami vaccinali di pertosse, senza bisogno di verifiche sierologiche; altrimenti si creano ambiti (le cosiddette "sacche suscettibili") in cui *Bordetella pertussis*, il batterio responsabile della pertosse, continua a circolare, soprattutto all'interno del nucleo familiare (Fig. 3).

In Italia, dopo l'introduzione dei vaccini acellulari, la distribuzione dei casi di pertosse notificati per classi di età è in continua evoluzione, con oltre la metà dei ricoveri/anno per pertosse che si verifica nel primo anno di vita. Inoltre, le rilevazioni recentemente condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno confermato come la pertosse sia molto diffusa nella popolazione adulta italiana. Uno studio di seroprevalenza ha confrontato le percentuali di soggetti adulti con infezione recente rilevate negli anni 1996-97 con quelle degli anni 2012-13. La maggiore prevalenza di soggetti con "pertosse recente" si è riscontrata nella fascia di età 20-29 anni, tuttavia risulta di particolare interesse l'incremento di soggetti recentemente esposti alla malattia nella fascia di età > 60 anni, dove si è passati dal 18,6% degli anni precedenti al 38,8% ($p < 0,0001$) del periodo 2012-13. È importante ricordare che la pertosse

FIGURA 3.

Ciclo di trasmissione della pertosse e sedute vaccinali per difterite-tetano-pertosse secondo il PNPV (da Tozzi et al., 2012, mod.).



contratta in età adulta può causare comorbidità (polmonite, incontinenza urinaria, sinusite, ecc.) e un aumento significativo di costi per il SSN.

La vaccinazione contro la pertosse in età adulta ha una doppia valenza, da una parte proteggere direttamente gli individui vaccinati e dall'altra garantire indirettamente la massima protezione ai neonati dato che la pertosse contratta nei primi mesi di vita può essere molto grave, o persino mortale. Per ridurre il rischio di pertosse nel neonato è quindi opportuno raccomandare la vaccinazione della gestante nelle ultime settimane di gravidanza (dalla 28^a alla 32^a) determinando il trasferimento passivo di anticorpi capaci di proteggere il lattante fino all'effettuazione del ciclo vaccinale di base e, come strategia complementare, la vaccinazione di richiamo per tutti i familiari che abbiano stretto contatto con il lattante (cosiddetta "cocoon strategy").

Durante la gravidanza gli anticorpi materni sono trasferiti tramite la placenta al feto: questa immunità "passiva" garantisce protezione al feto contro molte malattie durante i primi mesi di vita, più vulnerabili in quanto il sistema immunitario è ancora immaturo. Questo concetto sta alla base della immunizzazione materna in quanto viene usato per prevenire specifiche malattie immuniz-

zando la futura madre che poi trasferirà gli anticorpi al feto. Tuttavia, esiste ancora una certa riluttanza e diffidenza a immunizzare le donne in gravidanza, nonostante sia una pratica promossa ufficialmente dall'OMS sin dal 1960 (in particolare per tetano, pertosse e influenza). L'immunizzazione materna è considerata la strategia più efficace e sicura per proteggere i neonati che sono a rischio per complicazioni e per trasferire la massima quantità di anticorpi materni al feto è necessario che la concentrazione di anticorpi nel sangue materno sia alta durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Molti studi hanno dimostrato che la vaccinazione dTpa durante il secondo o il terzo trimestre della gravidanza è sicura in quanto non associata a complicazioni per donne gravide, feto o neonati. Una recente review sistematica che includeva 21 studi ha confermato la sicurezza e la tollerabilità dell'immunizzazione materna con dTpa. Per quanto riguarda l'efficacia, un recente studio retrospettivo, condotto negli USA dal 2010 al 2015, ha stimato che l'efficacia dell'immunizzazione materna anti-pertosse garantisce protezione ai neonati durante i primi 2-12 mesi di vita rispetto alle prime due dosi di DTPa in neonati: in 148981 neonati, l'efficacia del vaccino dTpa dell'immunizzazione materna era pari al 91% durante i primi 2 mesi di

vita e al 69% durante l'intero anno di vita. Questo studio conferma come la vaccinazione materna sia altamente protettiva contro la pertosse infantile, specialmente nei primi due mesi di vita. Le raccomandazioni circa il timing della immunizzazione materna si basano sulla cinetica anticorpale, la loro breve emivita e la cinetica di trasferimento transplacentare. Se in principio si raccomandava di effettuare la vaccinazione all'inizio del terzo trimestre (26^a o 28^a settimana di gestazione), successivamente ad alcuni studi si è constatato che l'immunizzazione durante il secondo trimestre di gravidanza (13^a-25^a settimana di gestazione) era superiore a quella del terzo trimestre, anche per i neonati prematuri. In base a queste ultime evidenze, nel Regno Unito, da aprile 2016, le raccomandazioni indicano il secondo trimestre (tra la 16^a e la 32^a settimana di gestazione) come il periodo adatto per implementare la vaccinazione dTpa prenatale. Tuttavia, ulteriori studi randomizzati sono necessari per fornire più evidenze.

Per quanto riguarda la pertosse, a differenza dei precedenti Piani Vaccinali (PNPV 2012-14, PNPV 2005-07, PNPV 1999) il nuovo PNPV, in vigore dal 2017, raccomanda un ciclo primario di vaccinazione nel primo anno di vita e due richiami in età pre-scolare e adolescenziale, e introduce nel

Messaggi chiave

1. Influenza:

- la vaccinazione riduce la mortalità del 65% (pazienti con ictus), 55% (pazienti con diabete), 45% (pazienti con malattie cardiovascolari), 60% (pazienti con malattie renali), 53% (pazienti con polmonite), 45% (pazienti affetti da BPCO)
- riduzione del 60% delle riacutizzazioni di BPCO
- riduzione delle ospedalizzazioni pari al 71,4% per tutti gli adulti e pari al 76,8% per gli adulti di età ≥ 50 anni
- raggiungimento di coperture per la vaccinazione anti-influenzale del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95%, come obiettivo ottimale, in soggetti con età ≥ 65 anni e nei gruppi a rischio inclusi tra i LEA, come i soggetti affetti da patologie croniche (ad es. diabete, BPCO, malattie cardio- e cerebro-vascolari).

2. Malattie pneumococciche:

- in Europa, nel 2011, l'incidenza maggiore di malattie pneumococciche invasive si è osservata nella fascia > 65 anni di età
- effettuare vaccinazione prima con PCV-13 e a distanza di almeno un anno con PP-23
- riduzione significativa dei casi di IPD (invasive pneumococcal disease) e CAP
- riduzione con la vaccinazione del 50% del rischio di infarto del miocardio
- raggiungimento di coperture pari al 40% nel 2017, poi 55% nel 2018 e infine 75% nel 2019

3. Herpes Zoster:

- il rischio di sviluppare HZ aumenta con l'aumentare dell'età a partire dai 50 anni
- circa il 20% dei casi di HZ sviluppano una PHN (nevralgia post-erpetica) sino a oltre il 40% dei casi > 60 anni di età
- il PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione della coorte dei 65enni e di tutti gli over 50 con fattori di rischio quali diabete mellito, BPCO, cardiopatie, candidati a terapie immunosoppressive
- il PNPV 2017-2019 prevede il raggiungimento di coperture pari al 20% nel 2018, poi 35% nel 2019 e infine 50% nel 2020
- il vaccino già in commercio ha dimostrato in media un'efficacia del 51% nel prevenire l'HZ
- un nuovo vaccino sarà disponibile nel corso del prossimo anno: negli studi registrativi, il candidato vaccino ha dimostrato un'efficacia superiore al 90% in tutte le classi di età

4. Meningococco:

- in Italia sono prevalenti i ceppi C e B
- vaccino tetravalente anti-meningococco A/C/W135/Y: più del 98% degli adulti sani sviluppa un titolo anticorpale protettivo con una immunità che dura 5 anni
- vaccino anti-meningococco B: risposta anticorpale in più del 98% dei soggetti dopo le due dosi di vaccino
- il vaccino tetravalente coniugato A/C/W135/Y è raccomandato, con due dosi distanziate tra loro di almeno 8-12 settimane, a tutti i soggetti con comorbidità e/o a rischio di conseguenze per patologie meningococciche o chi effettua frequenti viaggi o soggiorni in paesi in cui la malattia meningococcica è iperendemica o epidemica
- le raccomandazione per il vaccino anti-meningococco B sono sostanzialmente le stesse: offrire la vaccinazione ai pazienti di tutte le età con comorbidità e/o a chi per attività lavorativa è esposto alla *Neisseria meningitidis* e in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti

5. Differite-tetano-pertosse:

Difterite

- la sieroprotezione contro la difterite è bassa nella popolazione adulta
- la difterite non è stata eliminata e la maggior parte dei casi si presenta nella fascia di età 45-65 anni
- per mantenere il controllo della difterite è necessario avere coperture elevate in tutte le fasce d'età
- il tossoide difterico ha una efficacia stimata del 97%

Tetano

- l'80% dei casi di tetano si presenta in soggetti con età superiore ai 64 anni
- la vaccinazione anti-tetanica è altamente protettiva e dà protezione individuale (no effetto gregge)

Pertosse

- la pertosse colpisce tutte le fasce d'età
- la pertosse è presente e può diffondersi anche tra gli adulti che possono fungere da vettori ed esporre a un elevato rischio i bambini non vaccinati
- la pertosse nell'adulto determina comorbidità e nel neonato è causa frequente di ospedalizzazione
- il vaccino contro la pertosse è efficace, ma non comporta immunità permanente quindi sono necessari i richiami
- il PNPV 2017-2019 raccomanda il richiamo decennale del vaccino dTp e la vaccinazione della donna gestante durante il terzo trimestre di gravidanza ("*maternal immunization*")

richiamo decennale per gli adulti, costituito in precedenza soltanto da vaccinazione anti-tetanica e anti-difterica (dT), la vaccinazione anti-pertosse acellulare (pa). Tale denominazione risale a prima degli anni

'90, quando il vaccino contro la pertosse era ottenuto da un estratto grezzo di colture batteriche, detto pertanto "a cellule intere"; i vaccini anti pertosse disponibili oggi sono costituiti da componenti singoli bene carat-

terizzati e dunque denominati "acellulari". Le tre vaccinazioni in età adulta difterite-tetano-pertosse possono essere effettuate contemporaneamente utilizzando un vaccino combinato dTpa.

Bibliografia di riferimento

- Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, et al. *Challenges for vaccination in the elderly*. *Immun Ageing* 2007;4:9.
- Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, et al, editors. *Meningococcal disease. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. Washington, DC: Public Health Foundation 2009, pp. 177-88.
- Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. *Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis*. *Pediatrics*. 2017;139 pii: e20164091. doi: 10.1542/peds.2016-4091.
- Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. *Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review*. *BMC Pulm Med* 2017;17:79.
- Bonnanni P e Board ristretto del Gruppo di lavoro vaccini della Stitl. *Vaccinazione antinfluenzale. Razionale e strategie per l'incremento delle coperture vaccinali*. Roma: Carocci editore 2012, pp. 1-46.
- Bonanni P, Bonaccorsi G, Lorini C, et al. *Focusing on the implementation of 21st century vaccines for adults*. *Vaccine* 2017 Aug 11. pii: S0264-410X(17)31036-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.100.
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010*. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:468-70.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:131-5.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al., for the ZOE-70 Study Group. *Efficacy of the Herpes Zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older*. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.
- Donegan K, King B, Bryan P. *Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study*. *BMJ* 2014;349:g4219.
- Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, et al. *Vaccination against herpes zoster in developed countries. State of the evidence*. *Human Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1177-84.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. *Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis*. *Clin Infect Dis* 2016;62:829-36.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. *Pertussis antibody transfer to pre-term neonates after second - versus third-trimester maternal immunization*. *Clin Infect Dis* 2017;64:1129-32.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual epidemiological report 2014 vaccine-preventable diseases*. Stockholm: ECDC 2014.
- Filia A, Bella A, von Hunolstein C, et al. *Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults*. *Vaccine* 2014;32:639-44.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010*. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
- Frazer IH, Levin MJ. *Paradigm shifting vaccines: prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer*. *Current Opinion in Virology* 2011;1:268-79.
- Nowak GJ, Shen AK, Schwartz JL. *Using campaigns to improve perceptions of the value of adult vaccination in the United States: Health communication considerations and insights*. *Vaccine* 2017;35:5543-50.
- Garattini L, Padula A, Casadei G. *Management of vaccinations in Italy: a national survey after healthcare regionalization*. *J Med Econ* 2011;14:527-41.
- Gonfiantini M, Villani A, Gesualdo F, et al. *Attitude of Italian physicians toward pertussis diagnosis*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:7, 1485-8.
- Grubeck-Loebenstein B, Wick G. *The aging of the immune system*. *Adv Immunol* 2002;80:243-84.
- Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. *Kinetics of the antibody response to tetanus diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women*. *Clin Infect Dis* 2011;53:885-92.
- Hinman AR, Orenstein WA. *Adult immunization: what can we learn from the childhood immunization program?* *Clin Infect Dis* 2007;45:1532-5. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html.
- I vaccini e le vaccinazioni - 2017*. Documento a cura di Società Italiana di Farmacologia, Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Federazione Italiana Medici Pediatri.
- Jackson LA, Janoff EN. *Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection*. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38.
- Johnson RW. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia: a review of the effects of vaccination*. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:236-43.
- Kang JH, Ho JD, Chen YH, et al. *Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study*. *Stroke*. 2009;40:3443-8.
- Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. *Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes*. *JAMA* 2014;312:1897-904.
- Kimberlin DW, Whitey RJ. *Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster*. *N Engl J Med* 2007;356:1338-43.
- Kuhdari P, Stefanati A, Lupi S, et al. *Meningococcal B vaccination: real-world experience and future perspectives*. *Pathog Glob Health* 2016;110:148-56.
- Ozisik L, Tanriover MD, Rigby S, et al.; European Federation of Internal Medicine ADVICE Working Group. *ADVICE for a healthier life: Adult Vaccination Campaign in Europe*. *Eur J Intern Med* 2016;33:14-20.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al., for the ZOE-50 Study Group. *Efficacy of an adjuvanted Herpes Zoster subunit vaccine in older adults*. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.
- Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, et al. *Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction*. *CMAJ* 2008;179: 773-7.
- Lee GM, Lett S, Schauer S, et al. *Societal Costs and Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults*. *Clin Infect Dis* 2004;39:1572-80.
- Tan L. *Adult vaccination: now is the time to realize an unfulfilled potential*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2158-66.
- Maggi S. *Vaccination and healthy aging*. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(3 Suppl):3-6.
- Lumbreras Areta M, Eberhardt CS, Siegrist CA, et al. *Antenatal vaccination to decrease pertussis in infants: safety, effectiveness, timing, and implementation*. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 Dec 3:1-6.
- McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. *Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review*. *Obstet Gynecol* 2017;129:560-73.
- Michel GP, Gusmano M, Blank PR, et al. *Vaccination and healthy ageing: How to make lifecourse vaccination a successful public health strategy*. *Eur Geriatr Med* 2010;1:155-65.
- Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. *Causes, consequences, and reversal of immune system aging*. *J Clin Invest* 2013;123:958-65.
- Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. *Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2014;311:1760-9.
- Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et al. *Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly*. *N Engl J Med* 2007;357:1373-81.

- Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA et al. *Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases*. N Engl J Med 2009;360:1981-8.
- Lu PJ, O'Halloran A, Kennedy ED, et al. *Awareness among adults of vaccine-preventable diseases and recommended vaccinations, United States, 2015*. Vaccine 2017;35:3104-15.
- Palazzo R, Carollo M, Fedele G, et al. *Evidence of increased circulation of Bordetella pertussis in the Italian adult population from seroprevalence data (2012-2013)*. J Med Microbiol 2016 Apr 13. doi: 10.1099/jmm.0.000264.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. *Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2009;49:817-40.
- Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, et al. *Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review*. BMC Infect Dis 2013;13:170.
- Poland GA, Schaffner W. *Immunization guidelines for adult patients: an annual update and a challenge*. Ann Intern Med 2009;150:53-4.
- Preaud E, Durand L, Macabeo B, et al. *Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate*. BMC Public Health 2014;14:813.
- Public Health England (PHE). *Vaccination against pertussis (whooping cough) for pregnant women 2016* [cited 2017 April]. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/529956/FV_JUNE_2016_PHE_pertussis_in_pregnancy_information_for_HP_.pdf.
- Sanei F, Wilkinson T. *Influenza vaccination for patients with COPD: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness*. Ther Adv Respir Dis 2016;10:349-67.
- Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, et al. *Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes*. J Pediatr 2013;163:1422-6.
- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. *Evolution of the immune system in humans from infancy to old age*. Proc Biol Sci 2015;282:20143085.
- Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, et al. *Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine*. JAMA. 2012;307:804-12.
- Swanson KA, Schmitt HJ, Jansen KU, et al. *Adult vaccination*. Hum Vaccin Immunother 2015;11:150-5.
- Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, et al. *The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak*. Vaccine 2010;28:8001-7.
- Talbot HK, Zhu Y, Chen Q, et al. *Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalisations in adults, 2011-2012 influenza season*. Clin Infect Dis 2013;56:1774-7.
- Toneatto D, Pizza MG, Masignani V, et al. *Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines*. Expert Rev Vaccines 2017;16:433-51.
- Treanor JJ. *Influenza vaccination*. N Engl J Med 2016;375:1261-8.
- Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al. *Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease*. JAMA 2011;305:160-6.
- Vaccines against influenza. WHO position paper*. Weekly Epidemiological Record 2012;87:461-76.
- Tozzi AE, Vitali Rosati G, Ciarrocchi G, et al. *Riduzione del rischio di pertosse nel neonato mediante vaccinazione: la strategia cocoon in Italia*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2012;XXVI(Suppl 3):1-14.
- Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. *Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status*. Curr Opin Pulm Med 2009.
- Villarreal Pérez JZ, Ramírez Aranda JM, de la O Cavazos M, et al. *Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women*. Hum Vaccin Immunother 2017;13:128-35.
- Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, et al. *Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study*. BMJ Open 2016;6:e009536.
- Wang CS, Wang ST, Lai CT, et al. *Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality*. Vaccine 2007;25:1196-203.
- Weinberger B, Keller M, Putzer C et al. *Protection against Tetanus and Diphtheria in Europe: the impact of age, gender and country of origin based on data from the MARK-AGE Study*. Exp Gerontol 2017 Oct 7. pii: S0531-5565(17)30516-8. doi: 10.1016/j.exger.2017.08.037.
- Wirsing von König CH, Riffelman M. *Pertussis: an old disease in new clothes*. Euro Surveill 2007;12(9):E1-2.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. *Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants*. N Engl J Med 2008;359:1555-64.
- Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. *Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women*. Am J Obstet Gynecol 2012;207:59.

Terapia steroidea topica

Elena Fontana, Francesca Caroppo, Andrea Peserico

Clinica Dermatologica e Centro Regionale di Dermatologia Pediatrica di Padova, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

Introduzione: i corticosteroidi

I corticosteroidi sono molecole a struttura steroidea con azione antinfiammatoria non specifica che agiscono inducendo vasocostrizione superficiale dermica, riduzione della permeabilità vascolare con conseguente riduzione della migrazione dei leucociti e del rilascio di citochine e mediatori dell'infiammazione, quali ad esempio COX-2 e NOS2¹.

I corticosteroidi topici, in particolare, sono in grado di esplicare diverse azioni a livello cutaneo: possiedono infatti attività antinfiammatoria, anti-proliferativa, immunosoppressiva e vasocostrittrice.

Meccanismo d'azione dei corticosteroidi

Il meccanismo molecolare con cui si esplica l'azione degli steroidi può essere così sintetizzato:

- penetrazione del farmaco attraverso la membrana cellulare;
- legame della molecola con il recettore intra-citoplasmatico;
- passaggio del complesso recettore-molecola nel nucleo;
- blocco della trascrizione di geni che codificano numerose citochine importanti anche, ma non solo, nel meccanismo dell'infiammazione.

L'azione antinfiammatoria di cui sono dotati i corticosteroidi topici viene ottenuta mediante l'inibizione della cascata dell'acido arachidonico, inibizione della fagocitosi, inibizione della chemiotassi neutrofila e riduzione della sintesi di citochine e altri mediatori dell'infiammazione.

I corticosteroidi topici svolgono inoltre un'azione immunosoppressiva grazie all'i-

nibizione della produzione e dell'attività di fattori umorali della risposta infiammatoria, della migrazione dei leucociti e all'interferenza con la funzione di cellule endoteliali e mastociti.

I corticosteroidi topici svolgono infine un'azione vasocostrittrice grazie alla costrizione dei capillari dermici.

L'utilizzo di corticosteroidi topici trova indicazione nel trattamento delle dermatosi infiammatorie primitive della cute (eczemi, psoriasi, dermatiti lichenoidi ecc.) e di altre patologie (ad es. alopecia areata, stadi iniziali di micosi fungoide, vitiligine ecc.), ma anche nel trattamento delle lesioni vescicerosive della mucosa orale per ridurre il dolore e l'infiammazione.

Il primo steroide topico a essere stato descritto è l'idrocortisone; una volta scoperta la sua efficacia antinfiammatoria, è stato successivamente modificato nella sua struttura attraverso diversi meccanismi (alogenazione, metilazione, acetilazione, esterificazione) per incrementarne la potenza. Tuttavia, ad esempio, l'alogenazione ne aumenta la potenza, ma ne aumenta anche gli effetti indesiderati.

In particolare, infatti, i corticosteroidi alogenati hanno dimostrato di avere l'effetto di ridurre i livelli di cortisolo plasmatico, influenzando il fisiologico ritmo circadiano di rilascio del cortisolo attraverso la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandole surrenali, mentre i cortisonici non alogenati hanno effetti collaterali molto minori.

Proprio per evitare, il più possibile, gli effetti collaterali, la struttura dei corticosteroidi topici di quarta generazione (tra cui: metilprednisolone aceponato, mometasone furoato, idrocortisone aceponato, prednicarbate e altri) è stata studiata per dissociare la potenza dalla tossicità e garantire

un aumento dell'indice terapeutico (TIX), l'indice che definisce il bilanciamento fra potenza ed eventi avversi per ciascun corticosteroide topico, cioè il rapporto beneficio/rischio¹.

I corticosteroidi topici sono suddivisi in classi a seconda della loro potenza e della vasocostrizione da essi indotta: una classificazione prevede la suddivisione in 7 classi (dalla classe I, molto bassa, alla classe VII, molto alta); un'altra classificazione, più schematica, li suddivide in 4 gruppi, dove il gruppo I ha potenza minore e il gruppo IV ha potenza maggiore (Tab. I)².

Fattori condizionanti l'assorbimento e l'efficacia terapeutica

L'efficacia della terapia steroidea topica dipende da diversi fattori, primo fra tutti il grado di assorbimento percutaneo e, in secondo luogo, le proprietà e le modalità di applicazione del farmaco.

Si parla di "assorbimento percutaneo" quando una sostanza applicata topicamente raggiunge il circolo ematico; non tutte le sostanze applicate per via topica vengono assorbite in circolo, poiché lo strato più superficiale della pelle, lo strato corneo, funge da barriera per alcune molecole. Va ricordato che l'assorbimento può avvenire anche attraverso gli annessi cutanei (ghiandole sebacee, ghiandole sudoripare, peli).

Fra le proprietà del farmaco che ne favoriscono la penetrazione percutanea, troviamo: molecole di piccole dimensioni, lipofilità, elevata concentrazione del principio attivo, forma farmaceutica. Attualmente sono disponibili in commercio diverse formulazioni dei corticosteroidi topici: unguen-

TABELLA I.

Classificazione dei corticosteroidi topici in base alla potenza (da Brazzini e Pimpinelli, 2002, mod.)⁹.

GRUPPO I (poco potenti)	GRUPPO II (moderatamente potenti)	GRUPPO III (potenti)	GRUPPO IV (molto potenti)
Idrocortisone	Aclometasone dipropionato	Beclometasone dipropionato	Alcinonide
Idrocortisone acetato	Clobetasolo butirrato	Betametasona benzoato, dipropionato e valerato	Clobetasolo propionato
	Desametasone sodio fosfato	Diflucortolone valerato 0,1%	Diflucortolone valerato 0,3%
	Desametasone valerato	Budesonide	
	Desonide	Desossimetazone	
	Flucortinbutilestere	Diflucortolone valerinato	
	Idrocortisone butirrato	Fluocinolone acetone	
		Fluocinonide	
		Fluocortolone	
		Fluocortolone caproato	
		Fluticasone propionato	
		Metilprednisolone aceponato	
		Mometasone furoato	
		Prednicarbato	

to, crema, emulsione, lozione, schiuma, gel. La potenza dei corticosteroidi a volte può variare, variando la formulazione.

La formulazione e il **veicolo** influenzano l'assorbimento percutaneo del corticosteroide topico; per esempio l'unguento o la crema idrofoba, facilitando la ritenzione di calore e riducendo la perdita di acqua trans-epidermica, determinano un maggior assorbimento del farmaco, penetrano maggiormente e hanno un effetto semi-occlusivo. L'unguento è indicato per il trattamento di lesioni secche, asciutte e ipercheratose. La crema ha una buona capacità lubrificante, sebbene minore rispetto all'unguento, pertanto è indicata per il trattamento di lesioni infiammatorie acute umide e/o essudanti e per il trattamento delle pieghe cutanee, poiché la crema non esercita l'effetto "occlusivo" dell'unguento. Le lozioni o soluzioni e i gel rappresentano le formulazioni con il minor effetto occlusivo; sono particolarmente indicate per il trattamento del cuoio capelluto e delle zone pilifere. Le schiume sono costituite da insiemi pressurizzati di bolle gassose in una matrice di film liquido. Le preparazioni in schiuma si

diffondono facilmente e sono pertanto più facili da applicare rispetto ad altre preparazioni, in particolare per le dermatosi del cuoio capelluto.

Le principali caratteristiche dei differenti veicoli sono riassunte nella Tabella II.

Un altro fattore determinante l'assorbimento è la **quantità di prodotto** applicata. Poiché la quantità di prodotto da applicare risulta spesso soggettiva e difficile da spiegare al paziente, si utilizza un'unità di misura chiamata "Finger Tip Unit" (FTU), introdotta da Long e Finlay³, che corrisponde anatomicamente all'ultima falange del dito indice della mano di un adulto: 1 FTU = 0,5 g. Ogni sede corporea che deve essere trattata corrisponde a una determinata quantità di FTU di prodotto da utilizzare (Tab. III).

Ad esempio, negli adulti la quantità di prodotto topico spremuta dal tubo e che copre il polpastrello del dito indice (1 FTU, pari a circa 0,5 g), deve essere utilizzata per trattare una superficie cutanea pari a quella di due mani, dita incluse.

Per ciò che riguarda la **posologia**, 1 o 2 applicazioni al giorno sono raccomandate per la maggior parte dei corticosteroidi

topici, sebbene alcune preparazioni necessitano di una sola applicazione al giorno. Aumentare la frequenza delle applicazioni non corrisponde a ottenere un risultato migliore come dimostrato dalla *UK Health Technology Assessment report and guidance from the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*⁴.

Fattori da considerare nella scelta del corticosteroide topico

I fattori che devono essere considerati nella scelta del tipo di preparato corticosteroideo topico da utilizzare, sono rappresentati dallo spessore dell'epidermide, dall'età del paziente, dalla sede anatomica di applicazione, dal tipo di lesione cutanea, da eventuali malattie cutanee pre-esistenti e da eventuali patologie di base che provocano alterazione della barriera cutanea (Tab. IV). I principali corticosteroidi topici utilizzati in ambito dermatologico sono i seguenti (Tab. V):

- **metilprednisolone aceponato**: è una molecola corticosteroidea sintetica, non

TABELLA II.

Principali caratteristiche dei differenti veicoli dei corticosteroidi topici.

Unguento	<ul style="list-style-type: none"> • Base anidra, priva di acqua • Mantiene l'umidità cutanea ammorbidendo lo strato cutaneo ispessito • Facilita la penetrazione del principio attivo • Indicato per lesioni secche, asciutte, ipercheratosiche
Crema idrofoba	<ul style="list-style-type: none"> • Costituita prevalentemente da acqua in sospensione in olio • Effetto semi-occlusivo, facilita l'assorbimento • Indicata per lesioni secche, non eccessivamente essudanti
Crema	<ul style="list-style-type: none"> • Emulsione semi-solida di olio in 30-70% di acqua • Buona capacità lubrificante (minore dell'unguento) • Indicata per infiammazioni umide e/o essudanti e in sedi anatomiche quali le pieghe cutanee
Lozione/soluzione/gel	<ul style="list-style-type: none"> • Costituiti da polvere in acqua (lozione), alcol in acqua (soluzione), olio in acqua (gel) • Scarso effetto occlusivo • Particolarmente indicati per il trattamento di cuoio capelluto e zone pilifere
Schiuma	<ul style="list-style-type: none"> • Costituita da bolle gassose in film liquido • Elevata facilità di applicazione • Particolarmente indicate per il trattamento del cuoio capelluto

TABELLA III.

Tabella esemplificativa delle quantità di FTU da utilizzare per i vari distretti corporei.

Area da trattare (adulti)	Numero di FTU da applicare
Mani	1 FTU
Torace anteriore e addome	7 FTU
Dorso e zona lombare	7 FTU
Viso e collo	2,5 FTU
Braccio e mano	4 FTU
Gamba e piede	8 FTU

alogenata, dotata di elevata liposolubilità. Questa molecola, grazie alla sua elevata liposolubilità, viene rapidamente assorbita, ottimizzando così il processo di penetrazione cutanea e rendendo particolarmente efficace la terapia topica. Metilprednisolone aceponato, una volta assorbito, viene idrolizzato a livello di epidermide e derma, originando un suo metabolita attivo (metilprednisolone propionato, MPP) che possiede elevata affinità per il recettore gluco-corticoideo. Tutto questo si traduce in una rapida ed efficace azione del principio attivo⁵. Il metilprednisolone aceponato svolge una potente azione antinfiammatoria a livello cutaneo (appartiene al gruppo III dei corticosteroidi topici-potent). È disponibile in commercio in

cinque formulazioni, dotate della stessa potenza: crema, emulsione, crema idrofoba, unguento e soluzione cutanea, in concentrazione 0,1%. Indicato anche in età pediatrica nei bambini > 4 mesi di età, purché non venga utilizzato in occlusione (ad es. sotto il pannolino o con bendaggio). La formulazione in soluzione ha per ora indicazione solo negli adulti. L'elevata efficacia e tollerabilità di metilprednisolone aceponato, anche in età infantile e pediatrica, è stata dimostrata da diversi studi². In particolare si è dimostrato che metilprednisolone aceponato 0,1% unguento agisce con estrema velocità nel ridurre la sintomatologia pruriginosa in pazienti affetti da eczema da contatto⁶. Questo principio attivo possiede dun-

que un elevato profilo di sicurezza con un bassissimo rischio di effetti avversi, ed essendo utilizzabile alla posologia di 1 applicazione al giorno, consente di ottenere una maggiore compliance da parte del paziente⁷;

- **mometasone furoato**: corticosteroide topico di sintesi con potente effetto antinfiammatorio (appartiene al gruppo III dei corticosteroidi topici); il mometasone furoato ha un ridotto rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Tale principio attivo è disponibile in commercio in formulazione crema, unguento e soluzione cutanea allo 0,1%. Ha indicazione anche per l'età pediatrica (al di sopra dei 2 anni di età), purché non utilizzato con bendaggio occlusivo. Anche il mometasone furoato è efficace nella posologia di una monosomministrazione giornaliera. Metilprednisolone aceponato e mometasone furoato sono corticosteroidi topici da preferire all'idrocortisone, perché svolgono un maggior effetto di vaso-costrizione, senza provocare maggiori effetti collaterali⁸;
- **diflucortolone valerato**: questo principio attivo steroideo è disponibile in commercio in formulazione crema, unguento, soluzione e crema idrofoba (in concentrazione 0,1%) e in formulazione crema idrofoba e unguento (in concentrazione 0,3%). Appartiene alla

TABELLA IV.

Fattori che devono essere considerati nella scelta del corticosteroide topico da utilizzare.

Spessore dell'epidermide	<ul style="list-style-type: none"> • L'assorbimento del principio attivo sarà minore dove l'epidermide è più spessa (palmo e dorso delle mani, pianta e dorso dei piedi), sarà maggiore invece dove l'epidermide è più sottile (aree genitali, viso, palpebre). In queste aree è infatti sconsigliato l'utilizzo di corticosteroidi topici classificati come molto potenti
Età del paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Nel neonato e nei bambini lo strato corneo è più sottile e idratato rispetto all'adulto, con conseguente aumento della capacità di assorbimento. Scegliere molecole indicate per la popolazione pediatrica
Sede anatomica	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di cute glabra e lesioni estese, è consigliabile l'utilizzo di creme. Per il trattamento di aree poco estese è consigliabile utilizzare un unguento. Nelle zone pilifere è invece preferibile utilizzare lozioni o soluzioni • A livello delle pieghe cutanee l'assorbimento è maggiore
Tipo di lesione cutanea	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di lesioni umide e/o essudanti è preferibile utilizzare creme a base acquosa, invece in caso di lesioni secche, lichenificate o squamose è consigliabile utilizzare pomate o unguenti
Occlusione	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo di medicazioni coperte da cerotto trasparente aumenta l'assorbimento del prodotto topico applicato
Dermatosi infettive cutanee pre-esistenti	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di infezioni cutanee di origine virale, batterica o micotica è sconsigliato l'utilizzo di corticosteroidi topici in monoterapia; può essere utile invece una terapia con associazione di un principio attivo antibiotico o antisettico con un corticosteroide topico
Patologie che provocano alterazione della barriera cutanea	<ul style="list-style-type: none"> • La presenza di concomitanti patologie che provocano alterazione della barriera cutanea comportano un maggiore assorbimento del corticosteroide topico (ad esempio in caso di riacutizzazione di dermatite atopica)

TABELLA V.

Principali corticosteroidi topici utilizzati in ambito dermatologico.

Metilprednisolone aceponato	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide topico potente (gruppo III) • Disponibile in formulazione di: crema, emulsione, crema idrofoba, unguento e soluzione cutanea (0,1%) • Indicato in età pediatrica (> 4 mesi), a eccezione della soluzione cutanea • Buon profilo di efficacia e sicurezza • Efficace in mono-somministrazione giornaliera
Mometasone furoato	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide topico potente (gruppo III) • Disponibile in formulazione di: crema, unguento e soluzione cutanea (0,1%) • Indicato in età pediatrica (> 2 anni) • Buon profilo di efficacia e sicurezza • Efficace in mono-somministrazione giornaliera
Diflucortolone valerato	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide topico potente (gruppo III) • Disponibile in formulazione di: crema, unguento, soluzione e crema idrofoba (0,1%); crema idrofoba e unguento (0,3%) • Indicato in età pediatrica (> 4 anni) • Buon profilo di efficacia e sicurezza
Clobetasolo propionato	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide topico molto potente (gruppo IV) • Disponibile in commercio in formulazione di: crema, unguento e schiuma (0,05%) • Non raccomandato in età pediatrica • Non raccomandato in aree cutanee particolarmente estese o caratterizzate da epidermide sottile (genitali, viso, palpebre) o per periodi prolungati di trattamento • Elevata e rapida efficacia terapeutica

classe dei corticosteroidi topici potenti (gruppo III) nella concentrazione allo 0,1% e a quella dei molto potenti (gruppo IV) nella concentrazione allo

0,3%; ha un buon profilo di efficacia e sicurezza. Si trova in commercio anche in associazione ad antimicotico (isocanazolo nitrato 1%) per il trattamento

di lesioni accompagnate da infezione micotica e in associazione ad antisettico (clorochinaldolo 1%) per il trattamento delle dermatiti infette;

- **clobetasolo propionato**: appartiene al gruppo dei corticosteroidi a elevata potenza (gruppo IV) ed è disponibile in commercio in formulazione crema, unguento e schiuma allo 0,05%. Clobetasolo propionato presenta un'ottima e rapidissima efficacia terapeutica, ma anche un certo rischio di effetti collaterali cutanei. L'utilizzo di clobetasolo propionato non è raccomandato in età pediatrica, in aree cutanee particolarmente estese o caratterizzate da un'epidermide sottile (aree genitali, viso, palpebre) o per periodi di trattamento prolungato.

Metilprednisolone aceponato e mometasone furoato sono fra i corticosteroidi che presentano una buona efficacia terapeutica con il minor rischio di effetti collaterali, sia nel trattamento delle dermatosi infiammatorie, sia nel trattamento di dermatosi a eziologia autoimmune come la vitiligine^{9 10}. Inoltre si è dimostrato che la *week-end therapy*, ossia l'applicazione di corticosteroidi potenti (gruppo III) alla posologia di 2 volte a settimana in soggetti affetti da eczema cronico, riduce significativamente la frequenza delle riacutizzazioni¹⁰.

Principali indicazioni all'uso dei corticosteroidi topici

L'efficacia dei corticosteroidi topici è elevata nel caso di patologie a eziologia essenzialmente infiammatoria, come ad esempio: psoriasi, riacutizzazioni di dermatite atopica, eczema in chiazze, dermatite irritativa da contatto, lichen simplex cronico, vitiligine, alopecia areata, orticaria papulosa, punture d'insetto.

Modalità di utilizzo dei corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici vanno utilizzati inizialmente come trattamento d'attacco *short-term*; al raggiungimento dell'obiettivo è consigliabile ridurre gradualmente la potenza dei corticosteroidi topici usati e/o la frequenza delle applicazioni settimanali, alternando la terapia con terapie complementari come gli emollienti.

Come terapia d'attacco, si consigliano generalmente 1 o 2 applicazioni al giorno fino a raggiungimento di un buon control-

lo della sintomatologia clinica in un tempo variabile da 1 a 4 settimane, secondo il prodotto utilizzato.

Non è consigliato superare un periodo di trattamento continuativo pari a 14 giorni nel caso di utilizzo di corticosteroidi topici di elevata potenza (gruppo IV).

Nei pazienti con eczema cronico, è possibile consigliare una terapia di mantenimento con due applicazioni settimanali di corticosteroidi topici di classe III (potenti).

Per quanto riguarda la scelta del corticosteroide topico da utilizzare in base alla potenza, gli steroidi topici di potenza elevata sarebbero indicati per trattamenti brevi e in aree lichenificate, mentre in zone delicate come il viso, il collo e nell'area genitale è possibile utilizzare quelli poco potenti, moderatamente potenti o potenti.

Possibili effetti collaterali dei corticosteroidi topici

Fra i possibili effetti collaterali cutanei dei corticosteroidi topici (legati principalmente a un loro scorretto utilizzo o a periodi di trattamento prolungati), troviamo:

- assottigliamento cutaneo e atrofia;
- teleangectasie;
- porpora ed ecchimosi;
- dermatite rosaceiforme (ad es. va ricordata la dermatite periorale rosaceiforme da steroide);
- granuloma gluteale infantum (composti fluorurati utilizzati per il trattamento delle dermatiti da pannolino);
- acne e rosacea o loro peggioramento;
- dermatite da contatto (es. budesonide, tixocortolo pivalato, eccipienti);
- effetto rebound: riaccensione della der-

matite alla sospensione non graduale dello steroide;

- soppressione surrenalica o sindrome di Cushing (estremamente rara, ma è necessario fare attenzione ai bambini, per il diverso rapporto superficie/peso corporeo rispetto all'adulto).

Schematicamente, gli effetti collaterali locali legati all'uso dei corticosteroidi topici possono essere classificati in effetti collaterali acuti, cronici e irreversibili (Tab. VI).

Questi ultimi (effetti collaterali cutanei irreversibili), pur essendo poco frequenti, sono stati osservati prevalentemente in aree con maggiore assorbimento, quali l'area del pannolino, viso, pieghe, soprattutto con l'impiego di corticosteroidi topici di elevata potenza e in seguito a periodi di trattamento molto lunghi.

Un evento avverso poco noto in ambito non specialistico è la sensibilizzazione da contatto agli steroidi, segnalato già molti anni fa (1959: idrocortisone). Nell'ultimo decennio sono stati individuati 4 gruppi di steroidi "allergizzanti/sensibilizzanti" in base a caratteristiche chimico-strutturali. I gruppi rappresentati da idrocortisone/tixocortolo e budesonide hanno mostrato una maggior frequenza di sensibilizzazione. La sensibilizzazione da contatto può essere legata anche ad altre sostanze presenti nella formulazione, quali gli eccipienti (ad es. lanolina, profumi, conservanti) o altri principi attivi associati (es. antibiotici, antimicotici ecc.).

Per ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali legati all'utilizzo di corticosteroidi topici, è fondamentale la prescrizione di idonee terapie concomitanti (ad esempio l'utilizzo di topici emollienti in caso di der-

TABELLA VI.

Effetti collaterali locali legati all'uso dei corticosteroidi topici.

Effetti collaterali cutanei acuti (reversibili)	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatiti da contatto • Follicoliti
Effetti collaterali cutanei cronici (reversibili)	<ul style="list-style-type: none"> • Acne • Rosacea • Ipertricosi • Ipocromie • Porpora ed ecchimosi
Effetti collaterali cutanei irreversibili	<ul style="list-style-type: none"> • Striae distensae • Atrofia cutanea • Teleangectasie

matite atopica), il controllo della terapia (al fine di evitare un sovra-consumo o una brusca sospensione della stessa) e la sospensione progressiva del trattamento (diminuzione del numero di applicazioni).

Tachifilassi

La tachifilassi (desensibilizzazione) rappresenta la tolleranza che la cute sviluppa verso le azioni indotte dallo steroide: dopo l'utilizzo ripetuto del farmaco si rende necessario l'aumento della dose o della frequenza delle applicazioni, ai fini di ottenere il medesimo effetto iniziale.

Corticofobia

Nonostante gli effetti collaterali dei corticosteroidi topici siano rari, la paura di utilizzare questi principi attivi tende, in generale, ad aumentare nella popolazione. Questa condizione, ormai definita come una vera e propria entità clinica, è chiamata "corticofobia" ed è responsabile della maggior parte dei casi di fallimento terapeutico, poiché questi pazienti non aderiscono in modo corretto alla terapia prescritta¹¹.

È necessario pertanto rassicurare i pazienti che riferiscono corticofobia o che sembrano mostrare diffidenza nell'utilizzo della terapia corticosteroidica topica, fornendo loro spiegazioni adeguate, tranquillizzanti e fondate su dati scientifici certi¹.

Alcune strutture ospedaliere adottano dei veri e propri programmi di educazione terapeutica (ad es. "Scuola dell'atopia") volti ad ascoltare le domande dei pazienti e organizzati con lo scopo di migliorare l'osservanza al

trattamento e la qualità della vita del paziente e delle famiglie (www.fondation-dermatite-atopique.org/it/le-scuole-dellatopia/le-scuole-dellatopia-definizione).

Controindicazioni all'utilizzo degli steroidi topici

Le principali controindicazioni all'utilizzo dei corticosteroidi topici sono rappresentate da:

- dermatosi infettive in atto (virali, batteriche o micotiche): in caso di infezioni batteriche o micotiche è consigliabile evitare l'utilizzo di corticosteroidi topici in monoterapia, ricorrendo eventualmente ad associazioni a base di principi attivi antibiotici/antisettici con principi attivi corticosteroidici;
- acne/rosacea;
- gravidanza e allattamento: da somministrare solo in caso di effettiva necessità e per periodi di trattamento brevi.

Per quanto riguarda la somministrazione di corticosteroidi topici in donne in gravidanza, non vi sono dati certi che dimostrino una reale correlazione tra l'applicazione di corticosteroidi topici moderatamente potenti e potenti ed eventi avversi correlati alla gravidanza; tuttavia l'utilizzo di corticosteroidi molto potenti andrebbe evitato durante la gravidanza e l'allattamento¹².

Bibliografia

- 1 Blume-Peytavi U, Wahn U. *Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate*. J Eur Acad Dermatol 2011;25:508-15.
- 2 Arcangeli F, Barberi S, Belloni F, et al. *Guida pratica sull'uso dei cortisonici nelle patolo-*

gie dermatologiche dell'età pediatrica. www.sipps.it, Sezione Ripps-Guide pratiche.

- 3 Long CC, Finlay AY. *The finger-tip unit-a new practical measure*. Clin Exp Dermatol 1991;16:444-7.
- 4 NICE. *Appraisal consultation document of application of topical corticosteroids for atopic eczema*. National Institute for Health and Clinical Excellence 2004.
- 5 Garcia Ponte L, Ebert U. *Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate*. J Eur Acad Dermatol 2012;26:9-13.
- 6 Curto L, Carnero L, López-Aventin D, et al. *Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate*. J Eur Acad Dermatol 2014;28:1356-62.
- 7 Luger TA. *Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:251-8.
- 8 Hoffmann K, Auer T, Stücker M, et al. *Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone*. J Eur Acad Dermatol 1998;10:137-42.
- 9 Brazzini B, Pimpinelli N. *New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use*. Am J Clin Dermatol 2002;3:47-58.
- 10 Anupam D, Saumya P. *Use of topical corticosteroids in dermatology: an evidence-based approach*. Indian J Dermatol 2017;62:237-50.
- 11 Belloni Fortina A, Neri I. *Topical steroids and corticophobia*. G Ital Dermatol Venereol 2013;148:651-4.
- 12 Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, et al. *Safety of topical corticosteroids in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev 2015;(10):CD007346.

Update su ezetimibe: meccanismo d'azione, effetti sull'assetto lipidico e sicurezza

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (MCVA) e le sue principali manifestazioni cliniche, come l'infarto miocardico acuto (IMA) e l'ictus ischemico, sono la prima causa di morbidità e mortalità nei paesi occidentali e cominciano a diffondersi in misura crescente anche nei paesi in via di sviluppo¹. L'esposizione a diversi fattori di rischio è stata associata allo sviluppo e alla progressione della MCVA. Tra questi, tuttavia, l'elemento meglio conosciuto e più rilevante è rappresentato dall'esposizione individuale alle lipoproteine plasmatiche a bassa densità (LDL). Molteplici evidenze dimostrano, infatti, che le LDL ricche in colesterolo sono direttamente implicate nello sviluppo e nella progressione delle lesioni vascolari aterosclerotiche tipiche della MCVA². Come noto, negli studi clinici, l'impatto delle LDL viene usualmente stimato mediante la determinazione del livello di colesterolo LDL (C-LDL). Di recente, la valutazione critica di oltre 200 studi clinici, che comprendono più di 2 milioni di partecipanti con oltre 20 milioni di anni-persona di follow-up e più di 150.000 eventi cardiovascolari, ha verificato l'esistenza di un rapporto diretto tra esposizione vascolare al C-LDL e rischio di MCVA³. Risulta, infatti, evidente che l'esposizione nel tempo ad aumentati livelli di C-LDL comporta una reale probabilità di sviluppare manifestazioni cliniche di MCVA³. I grandi trial randomizzati di intervento chiariscono, inoltre, che qualsiasi meccanismo di riduzione del C-LDL riduce il rischio di eventi dovuti alla MCVA³. In effetti, quanto maggiore è la riduzione del C-LDL e quanto più a lungo tale riduzione viene mantenuta nel tempo, tanto minore sarà il rischio cardiovascolare⁴. Si stima,

ad esempio, che una riduzione del C-LDL di 30-40 mg/dl per circa 4-5 anni consenta di ridurre del 20-25% il rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare successiva. Non sorprende dunque che le linee guida internazionali e nazionali per la gestione dell'ipercolesterolemia, anche nelle loro più recenti revisioni, ribadiscano l'importanza di raggiungere e mantenere nel tempo specifici livelli di C-LDL in rapporto al profilo clinico dei singoli pazienti⁴. Questi target lipidici possono essere raggiunti grazie alla disponibilità di differenti farmaci, utilizzabili da soli o in associazione⁴. In particolare, se le statine continuano a rappresentare gli agenti di prima scelta nel trattamento dell'ipercolesterolemia, il loro impiego in monoterapia può non consentire di raggiungere i livelli di C-LDL raccomandati, soprattutto nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato. In questi soggetti, infatti, l'obiettivo è raggiungere e mantenere un C-LDL inferiore a 70 mg/dl. In questi casi è ormai ampiamente documentata l'efficacia, in associazione alle statine, di ezetimibe. Questo farmaco può essere utilizzato anche in monoterapia, in particolare nei pazienti in cui è controindicato l'uso delle statine, ovvero in caso di intolleranza individuale alle statine medesime per effetti collaterali o reazioni avverse⁴.

Il problema dell'intolleranza alle statine rappresenta un elemento critico nell'implementazione della terapia ipolipemizzante. Numerosi studi clinici dimostrano, infatti, che fino al 30% dei pazienti avviati alla terapia con statine possono sviluppare significative reazioni avverse (mialgie, miopatie, epatopatie, cefalea ecc.) che rendono impossibile la prosecuzione della cura⁵. In

tutti questi pazienti un farmaco come ezetimibe, caratterizzato da un differente meccanismo d'azione e con un diverso profilo di tollerabilità, rappresenta una significativa opportunità. Ezetimibe costituisce, infatti, una terapia alternativa, ma può anche consentire il ricorso a dosi più contenute e maggiormente tollerabili di statina⁵.

Per comprendere al meglio il ruolo di ezetimibe nel trattamento dell'ipercolesterolemia, è necessario approfondire brevemente alcuni aspetti. Il colesterolo circolante deriva essenzialmente da due fonti principali. Una parte viene prodotta a livello del fegato e dei tessuti periferici, l'altra deriva dall'assorbimento, nel tratto gastrointestinale, del colesterolo di origine alimentare e biliare. Uno dei passaggi chiave nella sintesi epatica del colesterolo è la conversione dell'idrossimetilglutaril coenzima A a mevalonato, grazie all'intervento dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi). Una parte del colesterolo sintetizzato dagli epatociti va incontro a esterificazione da parte della colesterolo acil transferasi (ACAT) reduttasi e viene incorporato nelle lipoproteine. La sintesi del colesterolo rappresenta il bersaglio delle statine, che agiscono inibendo l'HMG-CoA reduttasi. In risposta a questa inibizione, si verifica da un lato una maggiore espressione dei recettori epatici per il C-LDL, con conseguente aumento della clearance delle lipoproteine aterogene dal plasma, e dall'altro un aumento dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale⁶. Quest'ultimo meccanismo può essere contrastato da ezetimibe, farmaco capace di inibire l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. È proprio questa complementarietà d'azione che, consentendo di

esercitare una doppia inibizione sulla sintesi epatica e sull'assorbimento intestinale del colesterolo, offre un razionale all'impiego in associazione di ezetimibe con le statine. Nello specifico, ezetimibe agisce inibendo l'assorbimento del colesterolo a livello del duodeno e della porzione prossimale del digiuno ⁷. Ciò favorisce la riduzione del passaggio del colesterolo intestinale al fegato. Il bersaglio molecolare di ezetimibe è la proteina di trasporto per gli steroli Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), presente a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue ⁶⁻⁸. Questa proteina favorisce il passaggio del colesterolo libero dal lume intestinale all'interno degli enterociti grazie all'interazione con il complesso AP2 (*adaptor protein 2*) e la clatrina. Ezetimibe, legandosi a un sito extracellulare distinto nella proteina NPC1L1, impedisce il verificarsi in quest'ultima delle modificazioni conformazionali necessarie per il passaggio del colesterolo attraverso la membrana ⁹. Ciò comporta un'inibizione selettiva dell'assorbimento del colesterolo, oltre a ridurre la formazione e la secrezione dei chilomicroni e il flusso di colesterolo dalla bile. Ezetimibe non ha tuttavia alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi

grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo o vitamine liposolubili A e D. Dopo l'assunzione orale, ezetimibe viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e viene efficientemente metabolizzato mediante un processo di coniugazione con formazione di un metabolita attivo, ezetimibe-glucuronide ¹⁰. L'assorbimento non è influenzato dalla somministrazione concomitante di cibo, per cui il farmaco può essere assunto indipendentemente dai pasti. Dopo la coniugazione a ezetimibe-glucuronide, il farmaco subisce un ricircolo enteroepatico: entra nel circolo portale, raggiunge il fegato e viene nuovamente escreto nell'intestino con la bile. A questo punto ezetimibe-glucuronide si lega alla parete intestinale, dove si accumula oltre il 95% del farmaco, con conseguente inibizione della proteina NPC1L1 (Fig. 1). Questo ricircolo enteroepatico consente a ezetimibe di avere una lunga emivita, di circa 22 ore ¹¹. Il farmaco viene eliminato prevalentemente attraverso le feci e solo una minima parte, circa il 10%, attraverso l'emuntorio renale. Uno dei primi studi che ha valutato la capacità di ezetimibe di inibire l'assorbimento del colesterolo aveva incluso pazienti di età

compresa fra i 18 e i 55 anni che presentavano un valore di C-LDL compreso fra 130 e 180 mg/dl ¹². Dopo un periodo di trattamento di due settimane con ezetimibe è stato possibile documentare come i tassi di assorbimento del colesterolo frazionato si attestassero intorno al $49,8 \pm 13,8\%$ nel caso del placebo e al $22,7 \pm 25,8\%$ con ezetimibe, con una riduzione dell'assorbimento del 54% nei soggetti in terapia con il farmaco attivo (Fig. 2). Nel corso della terapia con ezetimibe i livelli di C-LDL si sono ridotti del 20,4%, mentre il colesterolo totale è calato del 15,1%. I ricercatori hanno osservato anche una diminuzione dell'assorbimento di campesterolo e di sitosterolo rispettivamente del 48 e del 41%, a conferma del fatto che ezetimibe inibisce anche l'assorbimento di altri steroli. È interessante notare come simili riduzioni dell'assorbimento del colesterolo si possono osservare anche in soggetti vegetariani, in cui l'assunzione di colesterolo dietetico è irrilevante ¹¹. Ciò suggerisce come ezetimibe sia in grado di ridurre il C-LDL attraverso l'inibizione del riassorbimento del colesterolo biliare anche in soggetti che consumano quantità di colesterolo molto ridotte. Gli effetti di ezetimibe in monoterapia sulla riduzione del C-LDL sono stati documentati da una serie di studi clinici. I dati combinati di due trial multicentrici in doppio cieco ¹³ mostrano come i 1719 pazienti ipercolesterolemici trattati con ezetimibe 10 mg al giorno per un periodo di 12 settimane abbiano presentato una significativa riduzione del C-LDL (in media del 18,2%), un incremento significativo del colesterolo HDL e una riduzione altrettanto significativa dei trigliceridi e dell'apolipoproteina B rispetto alla popolazione di controllo trattata con placebo. Altrettanto convincenti sono i dati emersi da una metanalisi pubblicata da Pandor nel 2009 ¹⁴, in cui sono stati selezionati otto studi clinici randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, della durata di almeno 12 settimane, che hanno coinvolto complessivamente 2722 pazienti. La metanalisi ha permesso di confermare come la monoterapia con ezetimibe fosse in grado di determinare una diminuzione media statisticamente significativa del 18,58% del C-LDL rispetto ai livelli basali. Anche in questo caso veniva confermato l'effetto statisticamente significativo sul colesterolo

FIGURA 1.
NPC1L1, ezetimibe e metabolismo del colesterolo (da Davis, 2007, mod.) ¹¹.

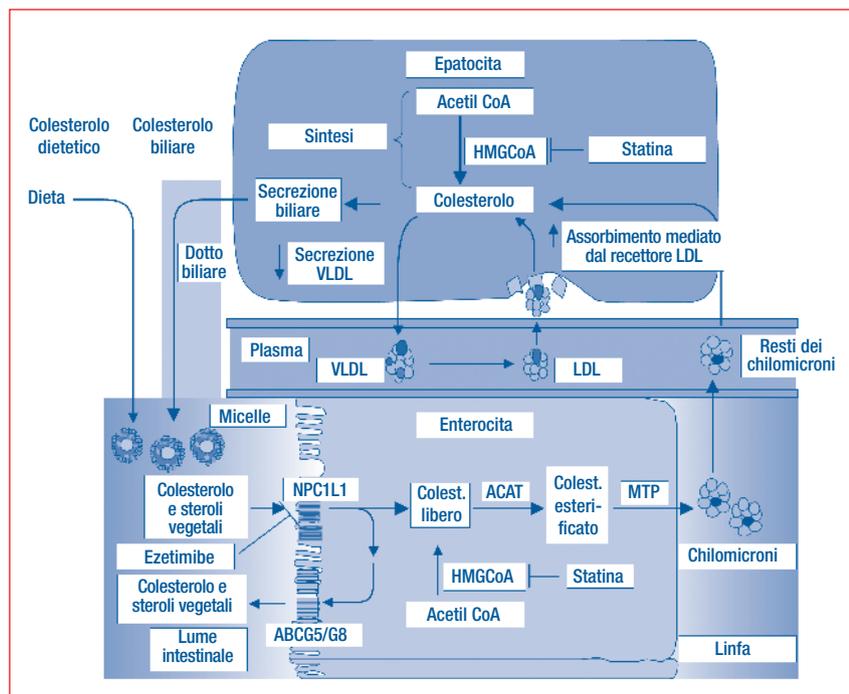
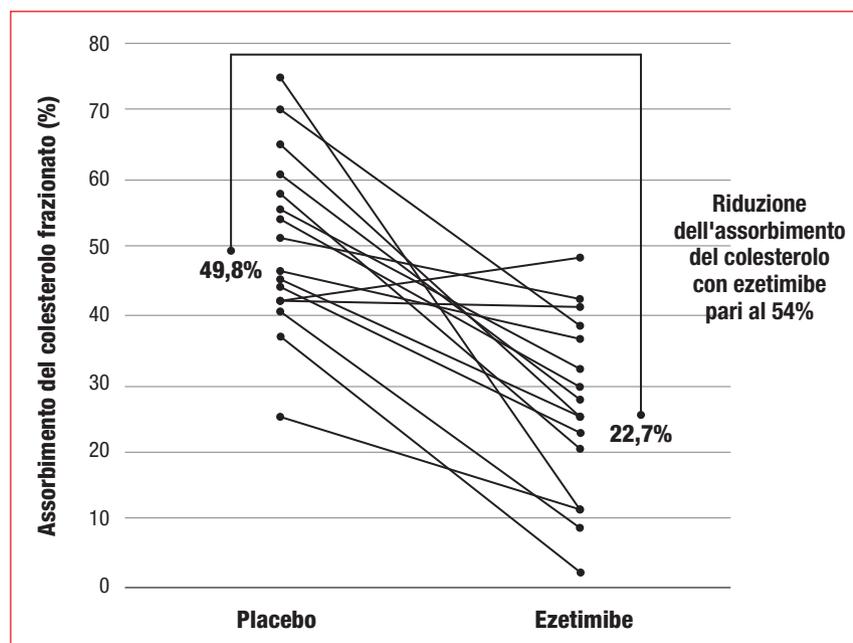


FIGURA 2.

Tasso di assorbimento individuale del colesterolo frazionato dopo 2 settimane di trattamento con ezetimibe (10 mg/die) e placebo in soggetti con ipercolesterolemia lieve (da Sudhop et al., 2002, mod.)¹².



totale, diminuito in media del 13,46%, sul colesterolo HDL, aumentato del 3%, e sui trigliceridi, calati dell'8,06%. Analogamente a quanto osservato nello studio di Knopp¹³, ezetimibe risultava ben tollerata, con un profilo di sicurezza simile al placebo. La Tabella I raccoglie i risultati principali di efficacia sull'assetto lipidico degli studi con ezetimibe in monoterapia.

Nel loro insieme, tutti gli studi mostrano come i vantaggi in termini di controllo del C-LDL, e di conseguente riduzione del rischio cardiovascolare, si associno a un

eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza, in particolare a livello epatico, renale e muscolare. Nel dettaglio, si evidenzia come gli effetti della terapia con ezetimibe sugli esami di funzionalità epatica siano di fatto assenti. Nella maggior parte degli studi in cui ezetimibe veniva impiegato da solo, infatti, non si sono osservate differenze nell'assetto epatico rispetto al gruppo placebo¹⁵. Si deve poi sottolineare che anche in studi condotti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, ezetimibe è risultato sicuro ed efficace, senza significative interazioni

farmacologiche¹⁰. Favorevole risulta anche il profilo di sicurezza renale della molecola, come dimostra uno studio in cui pazienti con ipercolesterolemia complicata da insufficienza renale sono stati trattati con il farmaco per 24 settimane¹⁶. In questi soggetti, oltre a migliorare il profilo lipidico, ezetimibe ha dimostrato di conferire un certo livello di protezione renale, come evidenza la diminuzione del rapporto proteine/creatinina urinarie, compatibile con un miglioramento della proteinuria. Per quanto riguarda gli effetti di ezetimibe a livello muscolare, la quasi totalità degli studi in cui il farmaco veniva impiegato in monoterapia non riportano incrementi del CPK superiori a 10 volte o casi di rabdomiolisi¹⁵. Anche quando impiegato insieme a statine, il profilo di sicurezza muscolare dell'associazione appare sovrapponibile a quello delle statine impiegate da sole.

Oltre a un profilo di tollerabilità particolarmente favorevole, un altro vantaggio di ezetimibe è rappresentato dall'assenza di interazioni con la maggior parte dei farmaci, inclusi quelli più spesso impiegati nei pazienti cardiopatici. Non essendo, infatti, metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, ezetimibe non presenta interazioni significative con farmaci quali le statine, i fibrati, la digossina, il warfarin e gli anticoncezionali¹¹.

Nel complesso, in virtù del peculiare meccanismo d'azione e del favorevole profilo farmacocinetico, ezetimibe:

- permette di ottenere una riduzione ulteriore del C-LDL quando impiegato in associazione con le statine;
- rappresenta una valida alternativa tera-

TABELLA I.

Studi in monoterapia con ezetimibe (da Bays et al., 2008, mod.)¹⁷.

Studi (anno)	Trattamento			% differenza rispetto al placebo* (mg/dl)			
	n. pazienti	Settimane	Terapia mg	C-LDL	TG	C-HDL	ApoB
Sudhop et al. (2002)	18	2	E 10	-22,3 ¹	-2,7	2,2	ND
Bays et al. (2001)	432	6	E 5 E 10	-15,7 ² -18,5 ^{2,3}	ND	2,9 ⁴ 3,5 ⁴	ND
Dujovne et al (2002)	816	12	E 10	-17,2 ²	-11,4 ²	2,9 ²	-14,1 ²
Knopp et al. (2003)	827	12	E 10	-18,5 ²	-4,1	2,3 ²	-14,3 ²

* Basato sulla differenza delle medie dei minimi quadrati individuali per C-LDL, C-HDL e Apo B e sulla differenza delle mediane individuali per TG.

¹ p < 0,001 vs placebo; ² p < 0,01; ³ p < 0,05; ⁴ p < 0,05 vs 5 mg ezetimibe

Apo B: apolipoproteina B; E: ezetimibe; C-HDL: colesterolo-HDL; C-LDL: colesterolo-LDL; ND: non determinato; TG: trigliceridi.

peutica efficace in monoterapia nei pazienti in cui le statine sono controindicate o non tollerate.

Nei fatti, ezetimibe può consentire a un maggior numero di pazienti con ipercolesterolemia di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati, giovandosi di un profilo di sicurezza e tollerabilità particolarmente elevato.

Bibliografia

- 1 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. *INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* Lancet 2004;364:937-52.
- 2 Goldstein JL, Brown MS. *A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins.* Cell 2015;161:161-72.
- 3 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel.* Eur Heart J 2017;38:2459-72.
- 4 Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- 5 Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al. *Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). ANMCO Position Paper: diagnostic-therapeutic pathway in patients with hypercholesterolaemia and statin intolerance.* Eur Heart J Suppl 2017;19 (Suppl D):D55-D63.
- 6 Toth PP, Catapano A, Tomassini JE, et al. *Update on the efficacy and safety of combination ezetimibe plus statin therapy.* Clinical Lipidology 2019;5:655-84.
- 7 Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. *Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update* Vasc Health Risk Manag 2012;8:415-27.
- 8 Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption.* Science 2004;303:1201-4.
- 9 Weinglass AB, Kohler M, Schulte U, et al. *Extracellular loop C of NPC1L1 is important for binding to ezetimibe.* Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:11140-5.
- 10 Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. *Ezetimibe – a new approach in hypercholesterolemia management.* Pharmacol Rep 2011;63:1335-48.
- 11 Davis HR, Veltri EP. *Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia.* J Atheroscler Thromb 2007;14:99-108.
- 12 Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.* Circulation 2002;106:1943-8.
- 13 Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, et al. *Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies.* Int J Clin Pract 2003;57:363-8.
- 14 Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. *Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Intern Med 2009;265:568-80.
- 15 Gazi, IF, Mikhailidis, DP. *Non-low-density lipoprotein cholesterol-associated actions of ezetimibe: an overview.* Expert Opinion on Therapeutic Targets 2006;10:851-66.
- 16 Morita T, Morimoto S, Nakano C, et al. *Renal and vascular protective effects of ezetimibe in chronic kidney disease.* Intern Med 2014;53:307-14.
- 17 Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. *Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond.* Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:447-70.

Artrosi del ginocchio: attualità sui trattamenti non farmacologici

Riccardo Terenzi

SOD Reumatologia, AOU Careggi, Università di Firenze

Knee osteoarthritis: news on non-pharmacological treatments

Summary. In this meta-analysis article Ueberall et al. evaluate the efficacy and of Wobenzym compared to Diclofenac for the treatment of chronic pain and disability of patients with symptomatic knee osteoarthritis (OA). Results pooled analysis of the six randomized control trials (RCT) indicate that Wobenzym is effective as Diclofenac to manage chronic pain and disability in OA knee symptomatic patients with a favourable safety profile. Despite these encouraging data the meta-analysis reviewed presents some concerning points to consider. Firstly in the six studies assessed only one showed a real placebo group. Secondly all the studies had a short period of treatment, ranging from 3 to 12 weeks. These new data suggest that Wobenzym could represent an alternative, valuable and safe treatment for patients with symptomatic knee OA. Further RCT with real placebo group and longer treatment regimens are needed to confirm these preliminary data.

Introduzione

L'osteoartrosi (OA) è la più comune delle malattie articolari e rappresenta una delle cause principali di dolore cronico e disabilità progressiva. L'OA è una malattia polidistrettuale ma risulta sintomatica principalmente nelle articolazioni di carico, fra cui l'anca e, in particolar modo, il ginocchio.

La cura, farmacologica e non, dell'OA sintomatica del ginocchio rappresenta una delle principali voci di spesa per i sistemi sanitari dei paesi industrializzati ed essendo un problema di così larga scala, risulta una delle principali patologie visibili negli ambulatori di Medicina Generale (MG).

A conferma di ciò si stima che l'OA sintomatica del ginocchio colpisca quasi un americano su quattro con età maggiore di 60 anni¹.

I dati italiani appaiono sostanzialmente sovrapponibili, in quanto uno studio campionario effettuato su 1006 toscani con età superiore a 65 anni ha dimostrato che il 22,4% lamentava giornalmente sintomi compatibili con OA di ginocchio, l'11,9% con OA dell'anca e il 7,2% dei soggetti con entrambe le condizioni².

Fra i principali fattori di rischio per la malattia troviamo l'invecchiamento e l'obesità^{1,2} e, visto l'aumento dell'aspet-

tativa di vita media della popolazione dei paesi industrializzati, la prevalenza dell'OA del ginocchio è destinata a crescere nel tempo e ad assumere una rilevanza sempre maggiore per i sistemi sanitari di questi paesi. Oltre a questi noti fattori di rischio per la condizione ve ne sono altri meno evidenti, ma correlabili all'attuale stile di vita dei paesi industriali. A conferma di ciò recenti studi su cadavere hanno dimostrato che, in soggetti equiparabili per età e peso, la prevalenza di OA di ginocchio è più che raddoppiata nei soggetti nati dopo il 1900 rispetto a persone nate un secolo prima³.

A fronte della vastità del problema costituito dalla gonartrosi al momento sono disponibili poche strategie terapeutiche efficaci nel controllare il dolore e la disabilità a lungo termine. Oltre a ciò, essendo l'OA sintomatica di ginocchio una malattia prevalentemente dell'età senile, si è costretti a trattare spesso, sia in ambiente specialistico che non, pazienti con multiple comorbidity con farmaci analgesici, come i FANS o gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB), gravati da importanti effetti collaterali.

In questo scenario è quindi importante valutare anche nuovi trattamenti volti al controllo dei sintomi della gonartrosi che possano essere efficaci e con un buon profilo di sicurezza per i pazienti.

Efficacia, tollerabilità e sicurezza di una combinazione orale di enzimi rispetto a diclofenac nell'artrosi del ginocchio: meta-analisi con dati originali aggregati di sei studi randomizzati-controllati

Recentemente sono state introdotte nel mercato varie formulazioni di integratori volti al controllo dei sintomi dell'OA, in particolare dell'OA di ginocchio. Fra queste, una delle più interessanti risulta essere una combinazione orale di enzimi proteolitici, le cui compresse risultano costituite da una combinazione orale di enzimi (OEC) di tripsina 48 mg (estratta da pancreas porcini o di bovini; Chemical Abstracts Service [CAS] number 9002 - 07-7), bromelina 90 mg (estratto da ananas [*Ananas comosus*]; CAS number 37189-34-7) e rutina 100 mg (estratta dall'albero pagoda giapponese [*Sophora japonica*]; CAS number 250249-75-3). In un recente lavoro, Ueberall et al. hanno valutato l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di Wobenzym® (sei compresse al giorno) rispetto a diclofenac (con un dosaggio variabile di 100 o 150 mg al giorno) nei pazienti con gonartrosi, effettuando un lavoro di meta-analisi sui dati originali (*pooled-analysis*) di sei studi randomizzati-con-

trollati⁴. I lavori inclusi dovevano rispondere a precisi standard qualitativi, fra cui essere studi randomizzati-controllati, in doppio cieco e garantire accesso libero ai dati grezzi degli studi originari, in modo da poter poi effettuare l'analisi aggregata dei risultati. I partecipanti ai singoli studi erano stati selezionati in modo uguale in tutti i sei lavori e, in particolare, dovevano essere maggiormente affetti da OA del ginocchio di grado moderato o severo con diagnosi posta con TC o radiologia convenzionale. Inoltre dovevano presentare una malattia clinicamente molto invalidante, caratterizzata da un indice algofunzionale di Lequesne maggiore di 10 (LAFI > 10)⁵ e un'intensità del dolore a carico del ginocchio maggiore o uguale a 3 su scala numerica (NRS ≥ 3). Anche i criteri di esclusione erano gli stessi per tutti gli studi e comprendevano, fra le altre, l'esclusione di qualsiasi forma di artrite a carico del ginocchio, l'uso sistemico o intra-articolare di steroidi e l'assunzione di FANS o COXIB nelle due settimane precedenti all'arruolamento del paziente. I pazienti arruolati nei vari studi presi in esame sono stati 774 di cui erano disponibili dati su 759 soggetti per l'analisi di safety, di 524 per la valutazione di efficacia e di 500 per la valutazione laboratoristica. Raggruppando i dati degli studi sono stati valutati 375 soggetti in trattamento con OEC e 384 in trattamento con diclofenac in una finestra terapeutica compresa fra le 3 e le 12 settimane. Fra i lavori presi in esame però solamente uno presentava un vero gruppo placebo di trattamento⁶.

I risultati della meta-analisi mostrano che l'indice LAFI, e quindi la disabilità del paziente, migliorava in modo significativo dopo trattamento rispetto al baseline sia con OEC (da 12,6 ± 2,4 al baseline a 9,1 ± 3,9 alla fine dello studio - p < 0,001) che con DIC (da 12,7 ± 2,4 al baseline a 9,1 ± 4,2 alla fine dello studio p < 0,001), senza mostrare differenze significative fra i due schemi terapeutici. Anche l'intensità del dolore, sia a riposo che in movimento, a carico del ginocchio espressa su scala NRS migliorava in modo comparabile nei pazienti trattati con OEC o DIC.

Nella popolazione in studio vi sono stati 279 soggetti che hanno lamentato eventi avversi, tuttavia il numero dei pazienti con eventi avversi in trattamento con OEC è

risultato significativamente minore rispetto ai pazienti in trattamento con DIC (124 e 155 rispettivamente - p 0,037). Il numero di eventi avversi dovuti alle terapie assunte era inoltre minore nei soggetti che assumevano OEC rispetto a DIC (90 e 155 rispettivamente), così come il numero di soggetti con due o più eventi avversi correlati al trattamento è stato significativamente minore nel gruppo OEC rispetto al gruppo DIC (22 e 40 rispettivamente - p 0,022). Nessun paziente in terapia con OEC ha sviluppato eventi avversi gravi dovuti alla terapia. Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati i più comuni sia nei pazienti che assumevano OEC che DIC (162), tuttavia sono insorti in numero significativamente minore nei soggetti che assumevano OEC rispetto a DIC (61 e 101 rispettivamente - p < 0,001). Nei pazienti che erano in terapia con DIC sono stati più frequenti dolore addominale e nausea (p < 0,05), mentre i disturbi diarroici risultavano sovrapponibili nei due gruppi di trattamento (21 casi con OEC, 20 con DIC). Nessun paziente in terapia con OEC ha sviluppato eventi avversi cardiovascolari, mentre ci sono stati 6 casi nel gruppo di trattamento con DIC (p 0,015). Infine un minor numero di soggetti in terapia con OEC ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli eventi avversi rispetto ai pazienti in terapia con DIC (22 e 39 rispettivamente, p 0,03).

Le analisi laboratoristiche effettuate hanno mostrato che la terapia con DIC induceva un calo dell'emoglobina e dell'ematocrito in un numero significativamente più alto di pazienti rispetto al campione trattato con OEC (83,4% vs 21,1%, rispettivamente per l'emoglobina, e 87% vs 17% per l'ematocrito) (p < 0,001). Questo dato suggerisce che nel gruppo dei pazienti trattati con DIC vi sia stata una maggior perdita ematica sub-clinica a livello intestinale. Oltre a ciò è stato riportato un incremento statisticamente significativo dei valori delle transaminasi nei pazienti trattati con DIC rispetto al braccio di trattamento con OEC (p < 0,001), sottolineando come la terapia con OEC fosse caratterizzata da una minore tossicità epatica rispetto a quella con DIC.

Commento

Recenti dati pubblicati su Lancet hanno messo in evidenza come, fra i FANS, il

diclofenac sia il miglior farmaco per il controllo del dolore e della disabilità in corso di gonartrosi⁷. Tuttavia, come ben noto nella pratica clinica ambulatoriale, la terapia con FANS, anche assunta per brevi periodi, è gravata da effetti avversi considerevoli, in particolar modo gastrointestinali⁸. Tali effetti avversi sono solitamente maggiori e aggravati dalle numerose comorbidità presenti in età senile, ovvero nella fascia di età caratteristicamente più colpita da gonartrosi che si rivolge al medico di medicina generale (MMG). In questo lavoro di meta-analisi è stato dimostrato che l'assunzione di OEC risulta efficace quanto DIC nel controllo dei sintomi dovuti alla gonartrosi. È stato inoltre visto che l'assunzione di OEC è gravata da un minor numero di effetti avversi rispetto alla terapia con DIC. Il lavoro globalmente presenta vari punti di forza. Per prima cosa sono stati analizzati i dati di 774 pazienti, rendendo così la casistica molto ampia. Inoltre i soggetti in esame erano tipici pazienti con gonartrosi che tutti i giorni vengono visitati negli ambulatori specialistici e non, presentando inoltre un alto tasso di obesità (BMI medio 30,6). Infine per la stesura della meta-analisi sono stati utilizzati solamente studi randomizzati-controllati, quindi con alti standard qualitativi. In base a questi dati l'utilizzo di OEC nel controllo dei sintomi della OA del ginocchio sembra essere una buona alternativa terapeutica rispetto alla terapia analgesica tradizionale, tuttavia, il lavoro di Ueberall presenta anche diversi punti di debolezza. Per prima cosa gli studi analizzati presentano un breve intervallo temporale di trattamento variabile dalle 3 alle 12 settimane, con solo uno studio con la durata di 12 settimane⁶. Mancano quindi dati sull'efficacia e la tollerabilità di OEC a lungo termine, visto che, solitamente, il paziente affetto da gonartrosi assume cronicamente terapie analgesiche. In seconda battuta, in tutti gli studi tranne uno⁶, manca un adeguato gruppo placebo di controllo, rendendo impossibile il confronto fra OEC contro placebo, che rappresenterebbe la vera efficacia del trattamento. Infine, come riportato dagli autori, in questo caso il lavoro di meta-analisi su dati aggregati (*pooled-analysis*) ha un carattere esplorativo. In questo tipo di lavori il drop-out dei pazienti può rappresentare un limite sulla qualità dei dati finali⁹ e, nello studio

in esame, su 774 pazienti erano disponibili dati di efficacia solamente per 524.

Sintetizzando, il lavoro di Ueberall suggerisce che la terapia orale con OEC possa essere una efficace alternativa terapeutica con un profilo di sicurezza maggiore rispetto a DIC, nel controllo del dolore e della disabilità nei pazienti con OA sintomatica del ginocchio. Ulteriori trial randomizzati-controllati con gruppi placebo di controllo dovranno confermare in futuro questi interessanti dati preliminari.

Conclusioni

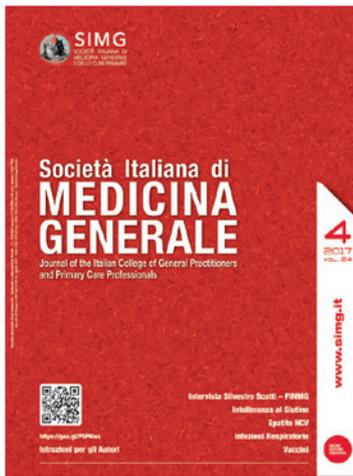
L'integratore alimentare* oggetto della meta-analisi, è costituito dalla combinazione orale di enzimi proteolitici (tripsina 48 mg, bromelina 90 mg e rutina 100 mg) ed è correntemente utilizzato per il controllo del dolore e della disabilità nei pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio. La formulazione di enzimi è in compresse da assumere lontano dai pasti con una posologia consigliata di 4 al giorno (2 x 2). Risulta altamente tollerata dai pazienti e presenta un elevato profilo di sicurezza. Non sono presenti par-

ticolari controindicazioni di utilizzo, anche se in letteratura sono stati descritti eventi avversi quali diatesi emorragiche in pazienti con concomitante terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K, come il warfarin¹⁰. Tali evidenze suggeriscono una particolare precauzione di impiego del prodotto in questa tipologia di pazienti.

Bibliografia

- 1 Zhang Y, Jordan JM. *Epidemiology of osteoarthritis*. Clin Geriatr Med 2010;26:355-69.
- 2 Cecchi F, Mannoni A, Molino-Lova R, et al. *Epidemiology of hip and knee pain in a community based sample of Italian persons aged 65 and older*. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:1039-46.
- 3 Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. *Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century*. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114:9332-6.
- 4 Ueberall M, Mueller-Schwefe GH, Wigand R, et al. *Efficacy, tolerability, and safety of an oral enzyme combination vs diclofenac in osteoarthritis of the knee: results of an individual patient-level pooled reanalysis of data from six randomized controlled trials*. J Pain Res 2016;9:941-61.
- 5 Nadrian H, Moghimi N, Nadrian E, et al. *Validity and reliability of the Persian versions of WOMAC Osteoarthritis Index and Lequesne Algofunctional Index*. Clin Rheumatol 2012;31:1097-102.
- 6 Bolten WW, Glade MJ, Raum S, et al. *The safety and efficacy of an enzyme combination in managing knee osteoarthritis pain in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis 2015;2015:251521.
- 7 da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. *Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis*. Lancet 2017;390:e21-e33.
- 8 Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, et al. *Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity*. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:1262-75.
- 9 Rogozińska E, Marlin N, Thangaratinam S, et al. *Meta-analysis using individual participant data from randomised trials: opportunities and limitations created by access to raw data*. Evid Based Med 2017;22:157-62.
- 10 Pérez-Jáuregui J, Escate-Cavero A, Vega-Galina J, et al. *Probable coumarin poisoning upon ingestion of an anti-inflammatory agent*. Rev Invest Clin 1995;47:311-3.

* Wobenzym



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.lcastelli@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).