



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



www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



1

2018
VOL. 25



Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Direttore Editoriale

Alessandro Rossi

Direttore Scientifico

Giuseppe Ventriglia

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Via Del Sansovino 179 • 50142 Firenze
Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315
segreteria@simg.it

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Edizione

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

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

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

Fabio Poponcini

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

Alessandra Crosato

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

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

 www.facebook.com/pacinimedicina

www.pacinimedicina.it

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Febbraio 2018.

Scienze "Omiche"

Le scienze "omiche", ovvero: dal dogma centrale della biologia alle scienze omiche.
La biologia molecolare al servizio del clinico

M. Collotta..... 3

Professione

Medici di medicina generale e competenze di management.

Riflessioni da un'esperienza veneta

S. Donazzan, P. Merola, G. Simioni, G. Serraggiotto, G. Bizzotto, M. Campagnolo,
C. Pratesi, G. Merola, C.A. Santi, G. Coscetti, B. Fraccaro, F. Sala, N. Sperotto 8

Ecografia in Pillole

Ergonomia dell'ecografia

F. Fichera, I. Paolini, G. Fichera 12

Malattia Aneurismatica

La malattia aneurismatica dell'aorta addominale

E. Civilini, D. Parretti, I. Paolini, D. Italiano, M. Ravasi, P. Tammaro, F. Mazzoleni 14

Sassolino

Medicina di famiglia: una disciplina alla portata di tutti?

a cura di M. Musto, G. Pesolillo, A. Votino 20

SPECIALITIES CORNER: Ipercolesterolemia

Update su ezetimibe: il beneficio clinico nelle diverse tipologie di pazienti
a rischio cardiovascolare

F. Colivicchi 21

FARMACI DI AUTOMEDICAZIONE

Automedicazione per il controllo del dolore: quando "il fai da te" può essere appropriato?

O. Brignoli, P. Lora Aprile 27

Inseri Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

Rivista Società Italiana
di Medicina Generale

Scarica l'App



Le scienze “omiche”, ovvero: dal dogma centrale della biologia alle scienze omiche. La biologia molecolare al servizio del clinico

Martina Collotta*

Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS, Candiolo, Torino

Un percorso a puntate per capire dove sta andando la ricerca in campo biomedico

Inizia con questo primo numero dell'anno la collaborazione con la dottoressa Martina Collotta che ci introdurrà e guiderà alla conoscenza delle scienze omiche dalla loro origine fino alle sempre più frequenti e importanti applicazioni nella pratica clinica. Questo ci consentirà di leggere con maggiore consapevolezza la letteratura scientifica orientandoci meglio con termini come: *next generation sequencing*, trascrittoma, metabolomica. Non solo per comprendere i progressi della ricerca di base, ma anche i suoi risvolti applicativi “al servizio del clinico”: dallo studio dei fattori di rischio alla risposta ai farmaci, passando attraverso l'impiego dei marcatori molecolari in diagnostica e nella valutazione prognostica delle patologie. Le target therapy e le terapie del futuro, sempre più personalizzate, affondano le loro radici nello studio del genoma del singolo paziente e nella caratterizzazione molecolare della sua malattia. Nelle prossime puntate: polimorfismi del DNA e patologia; epigenomica: un “nuovo codice” oltre la sequenza di basi; il *genome editing* e le sue applicazioni ... e molto altro.

Giuseppe Ventriglia

Da Watson e Crick alle scienze omiche

Dagli anni cinquanta a oggi, la biologia molecolare ha fatto enormi progressi. Watson e Crick, con la loro scoperta del DNA quale molecola portatrice dell'informazione genetica, hanno dato il via a una serie di progressi scientifici che hanno ora l'estensione *omica*.

Il termine *omics* (scienze omiche) si riferisce a tutte le discipline che hanno per oggetto di studio la caratterizzazione e la quantificazione di *pool* di molecole biologiche, al fine di delineare struttura, funzioni e dinamiche di un organismo.

Genomica, trascrittomica, proteomica: sono questi, forse, i termini che più frequentemente troviamo non solo nella letteratura,

ma anche sul Web e che rispecchiano il cosiddetto *dogma centrale della biologia molecolare* (Fig. 1): dal DNA alle proteine attraverso l'RNA.

E in effetti genomica, trascrittomica e proteomica studiano rispettivamente l'insieme dell'informazione genetica (DNA), degli RNA messaggeri (mRNA) e delle proteine della cellula.

Lo sguardo del ricercatore si è oggi allargato dalla singola molecola alla totalità delle molecole, ampliando le conoscenze scientifiche in modo impressionante, con non poche implicazioni per la clinica.

La biologia molecolare, infatti, proprio attraverso le scienze omiche, è destinata sempre più a dare alla clinica l'impronta che cerca: *l'impronta del paziente*, quella data dalla *sua* peculiare biologia e dalla biologia,

unica, della *sua* malattia, a cui la clinica è chiamata a rispondere con una terapia sempre più personalizzata. Le scienze omiche, infatti, permettono di passare da un approccio “generalistico” a quell'approccio “individualizzato” che la medicina ha sempre ricercato e che risponde quindi in modo specifico alle esigenze del paziente e della *sua* patologia.

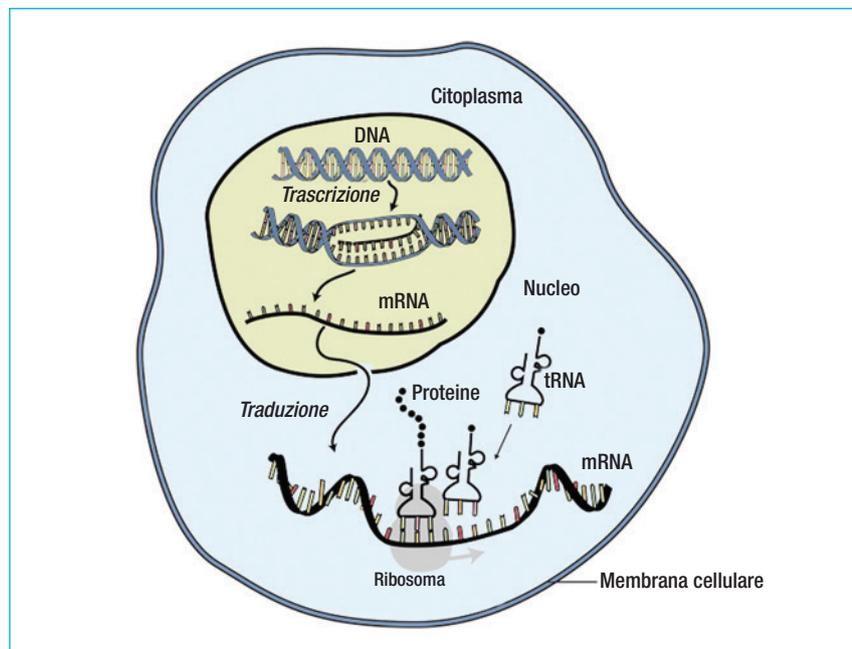
L'unicità del paziente e, dunque, la necessaria calibrazione della cura sul singolo, trova nelle scienze omiche il fondamento scientifico e gli strumenti per una gestione clinica sempre più appropriata.

Al clinico, dunque, è richiesto di conoscere almeno i lineamenti di queste nuove scienze, prendere dimestichezza con il loro linguaggio, sapere come attingere al patrimonio di informazioni necessarie sia per la

* Martina Collotta, laureata in Medicina e Chirurgia con lode e menzione speciale presso l'Università di Milano con una tesi sperimentale nel settore dell'epigenetica, si dedica allo studio della biologia molecolare. Attualmente, dopo l'esperienza acquisita nel campo della genetica delle malattie neuromuscolari, frequenta il Master in Molecular Biotechnology presso l'Università di Torino e svolge attività di ricerca in oncologia molecolare presso l'IRCCS FPO di Candiolo (Torino).

FIGURA 1.

Il dogma centrale della biologia molecolare. DNA -> RNA -> Proteine. L'informazione contenuta nel DNA, trascritta in RNA messaggero (mRNA) e tradotta attraverso il codice genetico che associa a ciascuna tripletta di nucleotidi gli aminoacidi, dirige la sintesi delle proteine strutturali e funzionali della cellula.



comprensione della letteratura scientifica, sia per le sempre più numerose applicazioni cliniche a cui sarà egli stesso chiamato. Partiamo dunque dalla letteratura.

Tutto ciò che è *omico* è spesso richiamato nel linguaggio anglosassone non solo dal suffisso *omics*, ma anche dalla specificazione *wide* o *whole*: *genome-wide association studies* (studi di associazione "su scala genomica"), *whole exome sequencing* (sequenziamento dell'esoma), sono solo due degli esempi che, implicitamente, riferiscono alle scienze omiche e che non raramente si trovano negli articoli con cui il clinico è chiamato a confrontarsi.

La presenza di questi termini ci richiede lo sforzo di ampliare il nostro sguardo, la nostra prospettiva di osservazione. La complessità della biologia della cellula non sta più unicamente nella rete di interazioni intercellulari che fanno dell'organismo un tutto organizzato, ma anche nella complessità insita in quanto accade all'interno della cellula stessa che, grazie alle scienze omiche, possiamo comprendere sempre meglio. Il "tutto" a cui allude il suffisso *omics*, infatti, non è solo la totalità del patrimonio di informazioni che DNA, RNA e

proteine contengono, ma è anche la *totalità delle interazioni funzionali* stanno alla base dei processi metabolici cellulari e che determinano la differenza tra cellula e cellula o tra organismo e organismo.

Il dogma non è più un dogma?

Sappiamo oggi che non è il solo DNA a determinare tale differenza: è l'espressione genica, è la sua regolazione, sono le modificazioni post-trascrizionali e le modifiche post-traduzionali a cui le proteine vanno incontro. Sono reti (*network*) di interazioni che si vengono a creare tra le tre componenti del dogma prima richiamato: DNA, RNA, proteine.

Il dinamismo intrinseco della cellula è scritto nel DNA, ma non possiamo più pensare al *dogma* in maniera "lineare" e come a un processo obbligato e necessario: il *dogma*, oggi, non è più realmente tale!

Se è vero che esso resta valido in linea generale, dobbiamo ricordare, ad esempio, che non tutti gli RNA codificano per proteine, ma molti di essi svolgono una funzione senza mai venire tradotti (pensiamo ai tRNA trasportatori di aminoacidi o, ai cosiddetti *non-coding RNA* regolatori di processi cel-

lulari, primo tra tutti, l'espressione genica). Se anche i dogmi, dunque, non sono più tali, significa che dobbiamo cominciare a pensare con quella flessibilità propria dei sistemi complessi in cui non c'è spazio per il determinismo, e le interazioni sono fatte di *feedback*, di fini regolazioni *nello spazio e nel tempo* della cellula e dell'organismo, in cui entrano in gioco una molteplicità di fattori.

Per comprendere tutto questo, sono necessari molti, sono necessarie informazioni *wide*, sono necessarie le scienze omiche: per dare spiegazione a quel che accade nella singola cellula, non possiamo focalizzarci su un singolo gene, ma dobbiamo guardare all'intero genoma e, ancora, andare *oltre* il genoma e guardare ai prodotti funzionali che dalla trascrizione e dalla traduzione derivano.

Infatti, parallelamente alla crescente comprensione dei dettagli molecolari del dogma (funzionamento dei meccanismi di replicazione del DNA, trascrizione e traduzione), è cresciuta anche la mole di informazioni a disposizione riguardante ciascuno degli *step* del dogma stesso.

Gli step del dogma su scala omica

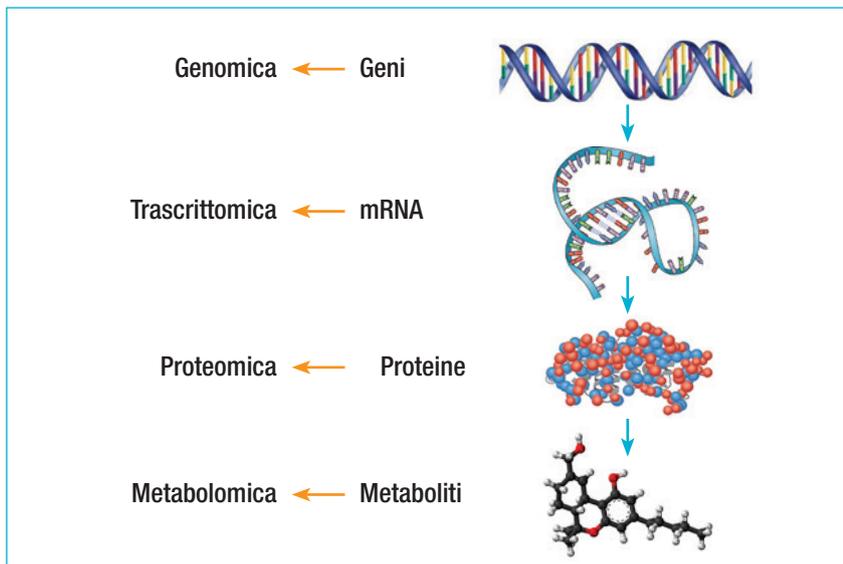
Il primo di questi *step* (Fig. 2), relativo al DNA, è la **genomica**.

Genetica e genomica non sono la medesima cosa: dobbiamo infatti sempre tenere a mente che tutto ciò che è *omico* è globale, comprensivo, abbraccia una grande quantità di informazioni. La genetica guarda al singolo gene, la genomica a *tutti* i geni dell'organismo, confronta il patrimonio genetico di organismi appartenenti a specie diverse (*genomica comparativa*), descrive le funzioni e le interazioni dei geni e dei loro prodotti (*genomica funzionale*) e rivolge il suo sguardo anche a quelle sequenze di DNA che non contengono geni e che sembrano essere "spazzatura" e sul cui significato ancora ci si sta interrogando.

Il secondo *step*, la **trascrittomica**, si occupa dello studio degli RNA messaggeri (mRNA) della cellula, frutto della trascrizione del DNA. Il trascrittoma (insieme di tutti gli mRNA) racconta le peculiarità della singola cellula, ci parla della sua differenziazione, delle sue specifiche funzioni e riflette in tempo reale gli stimoli a cui la cellula è

FIGURA 2.

Le scienze omiche. A ciascuno degli step del dogma corrisponde una delle tre omiche descritte: genomica, trascrittomica, proteomica, a cui si aggiunge la metabolomica che analizza i metaboliti frutto dei processi cellulari (vedi Glossario).



sottoposta, dai messaggi provenienti dalle altre cellule, fino alla risposta allo stress. L'importanza dello studio del *pool* degli mRNA cellulari in patologia, infatti, risiede nella loro capacità di descriverci le condizioni in cui si trova quella precisa cellula in quel determinato contesto: gli mRNA trascritti da una cellula sana, ad esempio, non sono gli stessi di una cellula tumorale. È dal confronto dei diversi trascrittomi tra loro, che possiamo apprendere molto di quanto accade nelle condizioni di malattia, andando alle radici cellulari di ogni cambiamento macroscopico che notiamo nell'organismo. Dagli mRNA tradotti, otteniamo le proteine: dello studio dell'insieme di esse, della loro struttura e funzione, si occupa la **proteomica**, terzo e ultimo *step* del dogma su scala omica.

Le proteine cellulari possono avere un ruolo strutturale oppure funzionale. Sono queste ultime che sono di particolare interesse: messaggeri intra- e intercellulari, recettori, enzimi... responsabili delle attività della cellula. La caratterizzazione molecolare della cellula stessa può avvenire tramite le proteine di membrana: pensiamo ad esempio al caso dei linfociti, tipizzati in base ai *Cluster of Differentiation* (CD) presenti sulla loro superficie. Il fatto che una proteina venga espressa unicamente da un certo tipo di cellule o solo in determinate condizioni patologiche, per-

mette di utilizzarla come *target* per terapie mirate con il beneficio di ridurre gli effetti collaterali a livello sistemico.

Perché la bioinformatica

Omica, come detto, fa riferimento a un concetto di *totalità*. Diventa allora facile intuire che dietro le scienze omiche si nasconde anche una grande quantità di *dati* che non possono essere gestiti e interpretati se non attraverso una nuova scienza: la bioinformatica. Questa nasce con le nuove tecnologie che permettono di *sequenziare* in modo più veloce ed economico i pool di acidi nucleici cellulari, moltiplicando così le analisi effettuate e dunque i dati a disposizione. Non si tratta però solo di raccogliere e conservare dati, ma anche e soprattutto di *trovare in essi correlazioni* attraverso analisi statistiche-matematiche che dal *caos* di milioni di lettere (i nucleotidi degli acidi nucleici) si trasformino in un *cosmos* più o meno ordinato di *pathway* (percorsi) intracellulari che dal DNA, attraverso l'RNA, conducono alle proteine.

È dietro questi *pathway*, dietro le tracce lasciate dai processi metabolici (oggetto di studio della metabolomica), che la complessità biologica si rivela e ci permette di cogliere il significato di dati che, altrimenti, avrebbero unicamente un fine compilativo.

Al dettaglio molecolare, patrimonio di conoscenza delle scienze omiche, dunque, si giunge solo attraverso l'analisi delle reti di interazioni dietro cui esso si nasconde.

È sempre attraverso gli strumenti forniti dalla bioinformatica che possiamo confrontare i dati molecolari relativi a un individuo, con quelli di altri, per poter così cogliere quelle sottili differenze (a volte di un solo nucleotide su milioni!) che ci fanno passare dalla normalità alla patologia, che ci predispongono a sviluppare una malattia o che predicono la nostra risposta a un'eventuale terapia.

È palese che tutto questo non si possa apprendere se non attraverso un confronto *ad extra*, capace cioè di guardare ad altri individui per trovare una *normalità informativa* sulla base della quale parlare di predisposizione o di patologia dando un "semplice" sguardo al genoma. Se, dunque, è per certi versi vero che nel DNA è scritto *tutto* circa l'organismo-paziente, è sempre più vero che per comprendere questo *tutto* che vi è scritto, è necessario il confronto con molti altri.

Come per i valori normali del laboratorio, divenuti ora valori di riferimento, il concetto di *normalità* o di *genoma di riferimento*, è ovviamente statistico, e necessita di continui aggiornamenti. La *profondità* della lettura del genoma, infatti, non è più solo quella della definizione della sequenza di basi, ma è anche quella che è capace di indicarne le modificazioni che non intaccano la sequenza, eppure cambiano l'espressione genica (*epigenoma*), il che rende tutto estremamente più problematico, ma, proprio per questo, molto più capace di rispecchiare fedelmente la complessità di quanto accade a livello di cellula e di organismo.

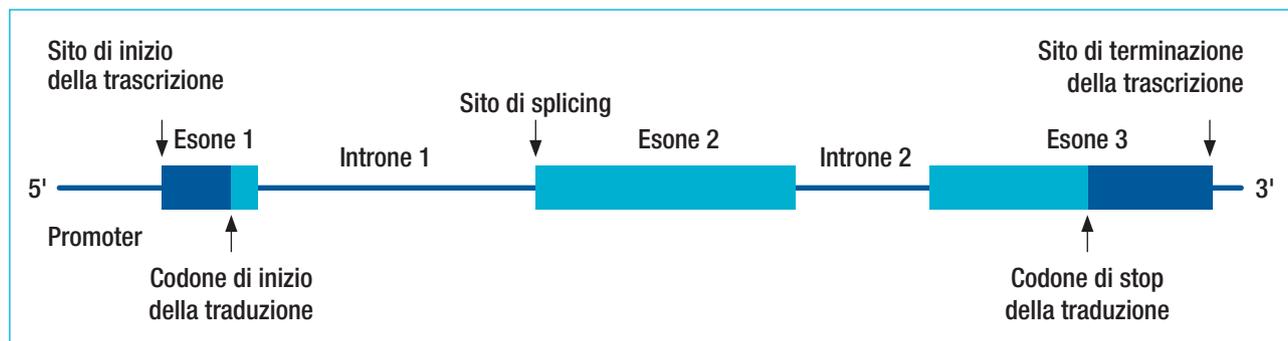
Ripensare il dogma

Il dogma dovrebbe essere ripensato in *quattro dimensioni*: non solo le tre determinate dalle corrispondenti omiche (trascrittomica, metabolomica, proteomica), ma anche una quarta: il *tempo*.

Le interazioni, infatti, sia quelle lineari che rispecchiano più fedelmente il dogma, sia quelle a *network*, con *feedback* (risposte) e modulazioni quali- e quantitative, mutano nel tempo: il tempo del ciclo cellulare, il tempo dato dalle diverse fasi di sviluppo dell'organismo, il tempo segnato dall'in-

FIGURA 3.

Struttura di un gene. I geni sono costituiti da segmenti codificanti (esoni) e non (introni), separati tra loro da siti di splicing. Hanno un sito di inizio e uno di terminazione della trascrizione, caratterizzati da specifiche triplette nucleotidiche. Sequenze presenti a monte o a valle di tali siti (ad es. promoter), hanno funzione di inibire o attivare la trascrizione e, dunque, di regolare l'espressione genica.



terazione con un ambiente a sua volta mutevole.

Trovare le tracce di questi mutamenti nel tempo, così come ricostruire quella tridimensionalità non lineare, ma fatta di *loop* (percorsi circolari) e *feedback* regolatori, è possibile solo quando i dati a disposizione sono molti e riflettono l'organizzata variabilità dei processi molecolari.

Le scienze omiche permettono proprio questo *consapevole sguardo di insieme* che va oltre la staticità unidimensionale del dogma, per dare una lettura sempre più *veritiera* e, dunque, *predittiva*, dei processi cellulari.

Dal laboratorio al letto del malato

Questa forma di conoscenza, sempre più in grado di descrivere la complessità dell'organismo, diventa allora un utile strumento non solo per le scienze di base, ma per la clinica.

La *medicina traslazionale* attinge dalle scienze omiche un patrimonio di conoscenze che permetterà di calibrare sempre più e sempre meglio la terapia sul singolo paziente, a partire da una più precisa conoscenza della sua patologia e della sua risposta clinica a livello molecolare.

Farmacogenomica, tossicogenomica, geno-

mica nutrizionale: sono solo alcuni degli esempi di *"spin off"* delle scienze omiche (oltre che omiche esse stesse) che avranno per il clinico un'importanza crescente.

Quale vantaggio, dunque, dalle scienze omiche, per la pratica clinica? A che pro conoscerne almeno i fondamenti? La risposta viene dal fine stesso della medicina: la cura del *singolo* paziente, che proprio perché *unico* richiede una risposta sempre più calibrata su *di lui* e sulla peculiare forma in cui la patologia *in lui* si manifesta.

La medicina personalizzata, le *target therapy*, sono il futuro della pratica clinica, ma per conoscere quell'unicità che caratterizza il singolo paziente, è necessario avere a disposizione quello sguardo d'insieme che ci dà il riferimento in cui collocare i concetti di normalità e di patologia.

Omico deve diventare anche il nostro modo di pensare: abbracciare in uno sguardo la totalità biologica del paziente, a partire dal più piccolo dettaglio molecolare fino allo sguardo epidemiologico che lo colloca nella realtà.

Sitografia

Il clinico può trovarsi nella necessità di dover sapere di più circa un gene o la proteina da esso codificata: pensiamo al caso

dei referti di anatomia patologica relativi a una neoplasia, alle analisi del cariotipo fetale o alle malattie rare.

In questi siti – oltre che nella ben nota banca dati *PubMed* – è possibile trovare informazioni circa il genoma umano: molte sono le informazioni contenute in essi (spesso molto tecniche!), ma non manca al clinico la capacità di selezionare quello che è utile per la sua pratica e per crescere nelle conoscenze professionali.

UCSC *University of California Santa Cruz genome browser*: raccolta delle informazioni frutto del progetto genoma umano.

OMIM *On-line Mendelian Inheritance in Man*: particolarmente utile per lo studio delle malattie rare.

TCGA *The Cancer Genome Atlas*: utile strumento in oncologia.

Bibliografia di riferimento

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science 2002.

Hogan RP, Kenny LC. "Omic" technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2011;13:189-95.

Omics gateway (dal sito della rivista *Nature* alcune informazioni base sulle scienze omiche).

GLOSSARIO

Esoni	Sequenze di DNA all'interno di un gene che vengono trascritte in RNA messaggeri (mRNA). È la parte di DNA codificante le proteine. Considerati nel loro insieme, gli esoni di un intero genoma, formano l' <i>esoma</i> (Fig. 3).
Epigenetica	Studio dei cambiamenti ereditabili dell'espressione genica o del fenotipo cellulare, causati da meccanismi differenti rispetto ai cambiamenti della sequenza del DNA (ad es. metilazione di basi azotate, acetilazione di istoni).
Espressione genica	Insieme di eventi che, dalla trascrizione di un gene, arrivano alla produzione della macromolecola funzionale (proteina) corrispondente. L'espressione di un gene può essere finemente regolata attraverso uno o più meccanismi che intervengono a livello pre- o post- trascrizionale o traduzionale.
Genoma	Insieme dell'informazione genetica (DNA) propria di una cellula o organismo.
Introni	Segmenti di DNA che vengono inizialmente trascritti, ma che non sono presenti nell'RNA messaggero maturo e che, dunque, non contribuiscono alla codifica della proteina (Fig. 3).
Metaboloma	Insieme dei metaboliti presenti in una cellula (o in un organismo) che partecipano alle reazioni metaboliche cellulari.
Metabolomica	Studio sistematico dei metaboliti prodotti durante i vari processi cellulari. Si occupa anche del confronto dei diversi metabolomi presenti nella stessa cellula in tempi diversi (ad es. prima e dopo l'esposizione a un farmaco) o in condizioni diverse (normalità vs patologia).
mRNA	Vedi Trascrizione.
non-coding RNA	Trascritto genico che non va incontro a traduzione e, dunque, non codificante proteine. I non-coding RNA hanno diversi ruoli funzionali, particolarmente nella regolazione dell'espressione genica.
Proteoma	Insieme delle proteine presenti in una cellula o organismo, aventi ruolo strutturale o funzionale.
Sequenziamento	Processo attraverso cui viene determinato l'ordine dei nucleotidi che costituiscono l'acido nucleico (DNA o RNA).
Traduzione	Processo attraverso cui l'informazione genetica contenuta nell'RNA messaggero viene convertita in proteine. A ciascuna tripletta di nucleotidi, una molecola di RNA <i>transfer</i> (tRNA), accoppia un amminoacido secondo precise corrispondenze tripletta-amminoacido (<i>codice genetico</i>).
Trascrizione	Processo attraverso cui a partire da una molecola di DNA viene sintetizzata una molecola complementare di RNA. Nel caso si tratti di RNA messaggero (mRNA), il processo che fa seguito alla trascrizione è la traduzione (vedi).
tRNA	Vedi Traduzione.

Medici di medicina generale e competenze di management. Riflessioni da un'esperienza veneta

Sabrina Donazzan¹, Pietro Merola¹, Giuliana Simioni¹, Giorgio Serragiotto¹, Giovanna Bizzotto¹, Maria Campagnolo¹, Chiarastella Pratesi¹, Gennaro Merola¹, Carlo Alberto Santi¹, Giovanna Coscetti¹, Bianca Fraccaro¹, Francesca Sala², Nora Sperotto²

¹ Medici di Assistenza Primaria Ulss 6 Euganea Regione Veneto (ex Ulss 15);

² CUOA (Centro Universitario Organizzazione Aziendale), Altavilla Vicentina (VI)

General Practitioners and Management skills. Reflections from a Venetian experience

Summary. Because of changes in demographic and health conditions of our country, a radical change in the working modalities of Primary Care Doctors is required. The authors of this article propose to tell how a group of General Practitioners started a learning path of managerial skills, indispensable for the new organizational methods envisaged by the Veneto Region with Integrated Group Medicine.

Riorganizzare o rivoluzionare?

Il percorso descritto nell'articolo è un'esperienza che risponde a un bisogno emerso nell'avvio delle MGI (Medicine di Gruppo Integrate), le nuove forme organizzative della Medicina di Famiglia avviate nella Regione del Veneto, frutto di un accordo tra le OO.SS. della Medicina Generale (MG) e la Regione.

In fase di avvio della loro MGI i Colleghi Autori dell'articolo hanno creativamente ricercato un interlocutore, trovandolo nel CUOA di Vicenza, una struttura di formazione manageriale che fa riferimento localmente a Confindustria.

Che ci sia un bisogno di formazione nell'avvio delle forme organizzate della MG è una constatazione che SIMG aveva messo a fuoco già molti anni orsono offrendo a medici impegnati nelle prime UTAP un impegnativo Corso di Management. Recentemente la Scuola Veneta di Medicina Generale (SVeMG) ha organizzato un corso in 5 moduli riservato a coordinatori e medici di medicina generale (MMG) delle MGI interessate.

Al di là di lodevoli iniziative personali o di piccoli gruppi, e di offerte formative pilota avviate localmente, quello che è importante sottolineare è che l'avvio e la gestione di UCCP richiede competenze manageriali, risorse umane e tecniche in ambito amministrativo e informatico, nella selezione e nella formazione del personale.

Queste attività non sono previste dall'accordo regionale e sono pertanto a carico dei MMG e delle cooperative che forniscono loro servizi.

Al recente Congresso Nazionale della SIMG è stato avviato un dibattito intorno al processo di riorganizzazione della Medicina di Famiglia, alla luce dei sempre maggiori carichi di lavoro, sia in termini quantitativi che di contenuti. Tale dibattito va alimentato con esperienze, contributi e argomenti e con l'impegno costante delle organizzazioni scientifiche e sindacali, affinché la riorganizzazione della MG non si limiti a prevedere le risorse per il personale (indispensabili) ma affronti finalmente tutti i nodi irrisolti in termini di supporto organizzativo e di processi di sviluppo.

Serve una vera e propria rivoluzione in quanto l'attività di strutture organizzate non può essere legata ancora una volta alla buona volontà di alcuni MMG che hanno dedicato la loro vita professionale e personale ad aggiornarsi sui temi più vari (tra cui il management), oppure a percorsi amministrativo/burocratico affidati a figure totalmente estranee alla Medicina Generale.

L'articolo dei Colleghi racconta un'esperienza ma soprattutto sollecita il dibattito e l'approfondimento sul tema organizzazione/risorse umane/processi di cura delle UCCP e più in generale della Medicina di famiglia, comunque organizzata.

Maurizio Cancian

Premessa

Con il progressivo invecchiamento della popolazione negli ultimi anni, l'incremento delle malattie croniche, l'aumento della polipatologia e la diminuzione delle risorse, nel nostro Paese si impone una riorganizzazione delle Cure Primarie.

Per ottimizzare l'assistenza, il MMG deve uscire dall'isolamento ed entrare in forme di aggregazione, tese a garantire maggiori standard organizzativi dell'attività professionale.

Con la legge 189/2012, legge Balduzzi, si è voluto stimolare un nuovo approccio soprattutto alla gestione delle patologie croniche, progettando i modelli delle Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) e le UCCP.

In attesa di questa riorganizzazione, la Regione Veneto in accordo con le Organizzazioni Sindacali di categoria, con la DGR 751/2015 ha disposto la creazione delle MGI, approvando un modello di Contratto di Esercizio¹ e stabilendo le modalità applicative.

Le Medicine di Rete e le Medicine di Gruppo, in questo contesto, sono rimaste come forme transitorie a termine.

Il Contratto di Esercizio prevede indennità di forma associativa (Accordo Collettivo Nazionale/Accordo Integrativo Regionale ACN/AIR) legata al raggiungimento di specifici obiettivi (Tab. I).

La DGR 751/2015 prevede anche che uno dei MMG della MGI (con retribuzione aggiuntiva mensile variabile a seconda del numero di MMG da coordinare) svolga il

ruolo di Referente, per relazionarsi con il coordinatore della AFT e con il Distretto e coordinare gli aspetti organizzativi essenziali della MGI.

Sono poi previsti gli Standard delle Strutture per le MGI e quelli relativi alla dotazione del personale.

Sino all'anno 2016, le MGI costitutesi nella nostra Unità Locale Socio Sanitaria (ULSS) sono state per lo più la riconversione delle preesistenti UTAP, quindi delle aggregazioni di MMG già strutturate in una sede, dislocata verso le zone periferiche/di confine della ULSS, già dotate di call center e di personale infermieristico. Per la gestione del personale, tuttavia, si assiste ora, con la MGI, a un generale affidamento a Cooperative di Servizi.

La nostra esperienza preparatoria al cambiamento

I primi 5 autori di questo articolo sono MMG che lavorano da molti anni in Medicina di Rete presso i Comuni di Cittadella (PD) e Fontaniva (PD), ex ULSS 15, da gennaio 2017 confluita nella più vasta ULSS 6 Euganea che comprende tutte e 3 le precedenti ULSS della provincia di Padova.

Per noi colleghi, attualmente in rete e consapevoli di essere "totalmente inesperti" in materia di management, quale sistema poteva essere migliore se non cercare di acquisire informazioni/insegnamenti da chi, con enorme lavoro alle spalle, aveva già intrapreso la nuova modalità organizzativa di lavoro?

A settembre 2016, una collega del nostro gruppo aveva pensato di associare qualche giorno di vacanza in Scozia con la visita in una Practice, concordata preventivamente con i responsabili del *National Health Service* (NHS) di una Contea Scozzese, a nord di Edimburgo.

L'immersione nella realtà organizzativa scozzese, dove si lavora in gruppo strutturato, con staff infermieristico e di segreteria, da più di 30 anni, è stata per la nostra collega una esperienza davvero importante. Nella fattispecie, il NHS del Regno Unito aveva fornito ai *General Practitioners* (GPs) la struttura (in affitto), tutti i PC, il software gestionale (identico per tutti nel Regno Unito, in modo da favorire la trasmissione delle cartelle cliniche dei pazienti, in caso di trasferimento abitativo degli stessi). Analisi bioumorali, esami strumentali ma anche lettere di dimissione e relazioni di visite specialistiche arrivavano automaticamente per via telematica al GP del paziente; la *Proactive Medicine* (Medicina di Iniziativa) si strutturava in modo tale che ogni giorno la Staff Manager richiamava un elenco di pazienti per controlli programmati di esami bioumorali relativi a patologia diabetica, follow-up per terapie con *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs), monitoraggio International Normalised Ratio (INR), ecc.

Settimanalmente, una farmacista del NHS visitava la Practice e, oltre al monitoraggio della spesa del gruppo, suggeriva – *very friendly* – nuove modalità di risparmio sulla farmaceutica. Ad esempio: per un prodotto in formulazione in gocce, che era lievitato nel prezzo, si suggeriva di convertire lo stesso principio nella formulazione in compresse, anche frantumate, se necessario, in quanto, nella fattispecie, erano di costo di gran lunga inferiore.

L'aspetto organizzativo che più ha colpito la nostra collega, tuttavia, è stata la presenza di una figura distinta di *Practice Manager*, appositamente formata.

Il suo ruolo, piuttosto complesso, era di coordinare tutto il personale (infermieri, staff di segreteria, medici) nonché di interagire anche con l'utenza in caso di problemi (un po' come il nostro Ufficio Relazioni con il Pubblico, in Ospedale); valutava come interagire coi Servizi Sociali in casi di pazienti problematici, come riprendere/educare l'in-

TABELLA I.

Gli obiettivi del Contratto di Esercizio.

Attività di Prevenzione
Assistenza ai malati cronici (attraverso Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) su terapia anticoagulante orale/nuovi anticoagulanti orali (TAO/NAO), diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e scompenso cardiaco)
Formazione e Audit
Implementazione utilizzo di software per la tenuta della scheda sanitaria individuale
Implementazione della Medicina di Iniziativa, contattabilità telefonica 12 ore, apertura della sede di riferimento per 12 ore da lunedì a venerdì e dalle 8 alle 10 il sabato e prefestivi
Presenza di personale infermieristico/collaboratore di studio per tutto l'orario previsto di apertura della sede di riferimento
Partecipazione alla Governance, ecc.

fermiera neoassunta che non era ancora in grado di svolgere il suo compito secondo gli standard della Practice, come ricontattare i pazienti che non si erano presentati all'appuntamento concordato per la Proactive Medicine, ecc.

In siffatto complesso ma coordinato contesto lavorativo, le usanze britanniche prevedevano anche un momento di pausa, alle 11, nella tea-room, posta al centro della Practice, e il momento del tè/caffè diventava un momento di scambio di esperienze fra colleghi, oltre che un momento di decompressione dal lavoro che, a parte la pausa pranzo che si svolgeva sempre nella tea-room, proseguiva poi, anche con visite domiciliari, sino alle ore 17-17,30.

Il nostro viaggio esperienziale in loco, invece, ci ha visto visitare le MGI di due postazioni della nostra ULSS e di una MGI di ULSS limitrofa. Inoltre, ci siamo informati sugli aspetti gestionali legati alle Cooperative di Servizi, entità sino ad allora lontane dal nostro mondo e pertanto a noi del tutto sconosciute, quanto a ruolo gestionale.

Ogni visita, eseguita a turno da 2-3 medici del nostro gruppo, era seguita da una relazione per gli altri e poi da incontri collegiali nella sede del nostro collega responsabile, incontri che servivano a scambiarci impressioni al riguardo.

Emergeva una impellente necessità formativa in materia, legata ai molteplici aspetti organizzativi di tipo manageriale.

Esperienza formativa teorica

Di qui, ci rivolgemmo al CUOA di Altavilla Vicentina (VI) per valutare se fosse possibile preparare un corso di management "su misura" per noi MMG, del tutto inesperti in materia economica, di gestione del personale/cooperativa, di consulenza del lavoro e relative normative, di lavoro in team (perché non basta mettersi tutti in uno stesso stabile per diventare un team funzionale), di ottimizzazione delle risorse, ecc.

La Faculty CUOA è composta da docenti universitari, professionisti, consulenti e testimonial aziendali, con consolidata e qualificata competenza nelle aree oggetto di sviluppo.

Il corso, strutturato in più moduli, era ovviamente a nostre spese e organizzato al di fuori del nostro orario di lavoro, quindi di sabato.

Per allargare il gruppo dei medici formati, ai 5 MMG del nostro gruppo che hanno deciso di partecipare si sono uniti altri 6 Colleghi MMG della nostra ULSS (Galliera Veneta e Tombolo, San Martino di Lupari, San Giorgio in Bosco e Massanzago), tutti accomunati da forte motivazione e desiderio di crescita professionale.

Dopo vari colloqui con la dott.ssa Francesca Sala (capo progetto CUOA Pubbliche Amministrazioni) e la dott.ssa Nora Sperotto (*Project Manager CUOA Executive Education*), è stato proposto un programma modulare (*CUOA Business School - All right reserved*) (Tab. II).

Essendo arrivati quasi a ridosso dell'estate, in considerazione anche della necessità di mettere insieme le disponibilità – e indisponibilità – di 11 diversi medici, abbiamo sinora frequentato i primi 3 moduli.

Nel corso del primo modulo, abbiamo incontrato il dottor Renato Ruffini, fondatore della prima Medicina di Gruppo creata in Veneto a Sovizzo (VI), poi divenuta MGI.

Ci ha aiutato ad addentrarci nel contesto del lavoro in gruppo, riportando la sua esperienza lavorativa, coadiuvato nella lezione anche dal supporto della sua capoinfermiera Monica Carlotto. Fra le altre cose, emergeva il concetto che, in tutte le iniziative di nuovo corso, solo il 2,5% degli operatori in quel settore funge da pioniere del cambiamento, mentre la maggioranza

assume un atteggiamento attendista e una minoranza è addirittura oppositiva.

Inoltre, anche se in un'ottica di entusiasmo e ottimismo, si faceva notare la complessità della costruzione e coordinamento del gruppo stesso.

Venivano sottolineati, a titolo esemplificativo, gli stadi di sviluppo del gruppo: orientamento, conflittualità, coesione, strutturazione, sospensione, cessazione (*forming, storming, norming, performing, adjourning, mourning*)².

Nel secondo modulo (quello sulle dimensioni economico finanziarie, il tema più distante dal nostro mondo abituale) abbiamo lavorato con il prof. Moreno Mancin della Facoltà di Economia Aziendale di Venezia. Sono emersi concetti basilari per chi vuole avere una misura anche economica del fatto di mettersi in gruppo. Pur non entrando nel dettaglio del bilancio specifico di una MGI, venivamo introdotti al concetto di situazione finanziaria (entrate e uscite), situazione economica (costi e ricavi) e situazione patrimoniale, nonché di equilibrio finanziario dinamico.

Si procedeva all'analisi dei costi fissi e variabili della nostra potenziale "impresa MGI", nonché del *Break-even Point*, ovvero del punto di pareggio, in cui costi e ricavi si eguagliano. Si esaminavano gli obiettivi di gruppo e gli obiettivi individuali.

Emergeva l'esigenza di conoscere gli ele-

TABELLA II.

Il programma modulare del CUOA Business School.

Modulo 1: l'organizzazione del lavoro in un gruppo di medicina integrata

Obiettivo: comprendere le alternative e soluzioni contrattuali e gestionali possibili per creare un'organizzazione efficace ed efficiente

Modulo 2: dimensioni economico finanziarie

Obiettivo: acquisire i principi e le conoscenze fondamentali per interpretare le grandezze economico finanziarie dell'organizzazione

Modulo 3: contrattualistica del lavoro

Obiettivo: conoscere le principali forme e caratteristiche di contratti del lavoro e i loro ambiti di applicazione

Modulo 4: gruppo di lavoro, lavoro di gruppo

Obiettivo: acquisire gli elementi che intervengono nel funzionamento di un gruppo di lavoro orientato al risultato, per ottimizzare il lavoro e le relazioni fra i membri

Modulo 5: gestione delle relazioni

Obiettivo: comprendere le tecniche più efficaci per gestire le relazioni con i collaboratori, i fornitori, i pazienti e gli stakeholder del territorio

Modulo 6: gestione del tempo e delle priorità

Obiettivo: apprendere come definire le priorità nel lavoro e gestire il tempo in base a queste

FIGURA 1.
Il cambiamento.



menti su cui funzionano le Cooperative di Servizi, a cui sembra sia quasi inevitabile doversi affidare per la gestione del personale – infermieristico e di segreteria –, in una MGI; tuttavia l'argomento veniva demandato a un incontro con un esperto in Cooperative, attualmente non espletato.

Nel terzo modulo, forse quello per noi più difficile, il dottor Simone Beghin, esperto Consulente del Lavoro, ci ha parlato di contrattualistica del lavoro e di come un medico può rapportarsi con l'assunzione di personale, infermieristico e di segreteria.

Si sono anche affrontati i dettami della DRGR 751/2015 con la disciplina contrattuale vigente.

Attualmente in Italia non esiste la possibilità della cosiddetta "co-datorialità" (per esempio: una segretaria che lavora per due professionisti ma risulta formalmente assunta da uno solo) se non all'interno del contratto di rete, che non è però applicabile

ai professionisti. È perciò il singolo medico che deve assumere, con contratto di lavoro subordinato regolamentato dal Contratto Collettivo Nazionale Di Lavoro (CCNL) studi professionali, ma non può in nessun caso mettere "a disposizione" il proprio personale ai colleghi, altrimenti si incorre nella "interposizione di mano d'opera", punibile come reato.

È stata poi sottolineata la distinzione fra Appalto e Somministrazione*.

Conclusioni

Il ruolo del MMG di oggi si avvia verso una sempre maggiore complessità, legata all'aumento delle patologie croniche da un lato e alla diminuzione prevista del numero dei MMG che lavoreranno nei prossimi anni. Sono richiesti pertanto dei diversi e maggiori standard organizzativi.

Il lavoro in gruppo strutturato, così come

prevede il Dgr 751/2015, potrebbe offrire una buona soluzione alla gestione del problema della complessità, tuttavia per essere applicato/applicabile richiede sicuramente una specifica formazione dei MMG, che comprenda nozioni di comportamento organizzativo.

In gruppo, i MMG devono migliorare e ampliare le loro competenze nel partecipare alla Governance e nell'applicazione dei PDTA, avvalendosi anche dello strumento degli Audit clinici.

In gruppo, i MMG devono imparare a condividere, e quindi a modificare le loro abitudini; è inutile negare che al momento attuale siamo del tutto impreparati ad affrontare cambiamenti così importanti e repentini; vige un'assenza di cultura e formazione sugli aspetti della managerialità, incluse conoscenze basilari sulla gestione delle risorse e sulla vigente contrattualistica del lavoro.

È necessaria una seria organizzazione del cambiamento, per arrivare a un vero cambiamento organizzativo della Medicina Generale del nostro territorio, e per questo sarà opportuno puntare molto soprattutto sui giovani colleghi che saranno i MMG dei prossimi anni.

Ogni MMG dovrà diventare un soggetto attivo e consapevolmente propositivo, esperto nel *decision making* e *problem solving*, nella gestione dei conflitti e negoziazioni, nella costituzione dei gruppi e la scelta di una leadership².

Per procedere a tutto ciò, sarà indispensabile la certezza della sostenibilità economica nel lungo periodo.

Bibliografia

- ¹ Allegato A al Dgr 751/2015, BUR Regione Veneto.
- ² Pilati M, Tosi HL. *Comportamento organizzativo. Individui, relazioni, organizzazione, management*. 3rd ed. Milano: Egea 2017.

* Si parla di Appalto quando un'impresa si obbliga, con organizzazione dei mezzi necessari e in piena autonomia, a compiere un'opera o un servizio per conto di un altro, che di regola è un'altra impresa (art. 1655 cc). Si ha Somministrazione quando uno o più lavoratori vengono inviati da una agenzia autorizzata (art. 4 d.lgs. 276/2003) a prestare la propria attività sotto la direzione e il controllo di un altro datore di lavoro che ne utilizza le prestazioni (art. 20, comma 2).

Ergonomia dell'ecografia

Fabio Fichera, Italo Paolini, Giulia Fichera

SIMG Formazione ecografica

Un aspetto spesso trascurato nei corsi di ecografia è quello della didattica dell'ergonomia dell'esame ecografico, un aspetto invece importante in quanto l'applicazione di questi principi consente di migliorare sensibilmente il comfort dell'operatore e facilita l'esecuzione di un esame tecnicamente corretto.

La mancata applicazione dei principi ergonomici determina invece, oltre alla frequente comparsa di disturbi muscolo scheletrici nell'operatore, un notevole ritardo nell'apprendimento dell'esecuzione di un efficiente esame ecografico. Ritardo che richiederà, per essere recuperato, un lungo e difficile processo di "autoapprendimento per errori".

Proponiamo sinteticamente quattro principi di ergonomia:

1. impugnatura della sonda;
2. posizione della mano sinistra;
3. posizione del corpo;
4. direzione dello sguardo.

1. Un'impugnatura ergonomica della sonda (Fig. 1 A/B) è quella che consente sia di imprimere una discreta forza di compressione, sia di effettuare fini movimenti di correzione. Il *grip* deve essere saldo e il più possibile spostato verso l'estremità della sonda per migliorarne il controllo. L'impugnatura varierà in relazione alla scansione da effettuare, analogamente ad un tennista che cambia la propria nel passare dal dritto al rovescio; il *grip* da noi proposto è quello «a penna» nelle scansioni trasversali.

2. La mano sinistra dovrebbe essere posizionata sulla tastiera con l'indice sul tasto FREEZE per consentire un rapido fermo-immagine (Fig. 2 A/B).

FIGURA 1A/B.

Impugnatura scorretta e corretta della sonda.

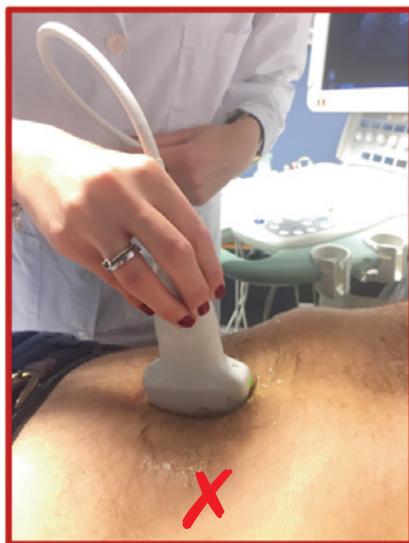


FIGURA 2A/B.

Posizione scorretta e corretta della mano sinistra.



3. **La posizione del corpo** dovrebbe essere la più comoda possibile in modo da diminuire la tensione muscolare. Stando in piedi o, preferibilmente, seduti, bisogna mantenere la schiena eretta con i muscoli delle spalle rilassati (Fig. 3).

4. **Lo sguardo** deve essere orientato verso il monitor e *non* verso il paziente (Fig. 4).

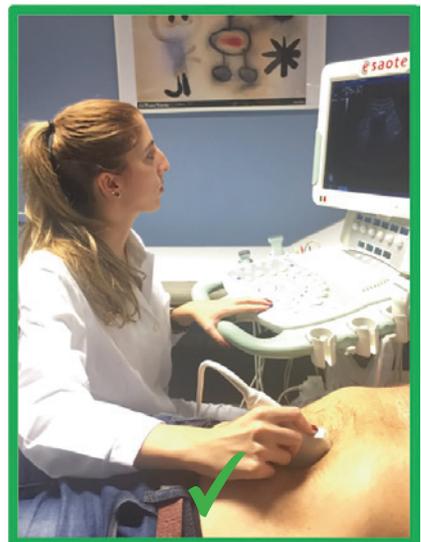
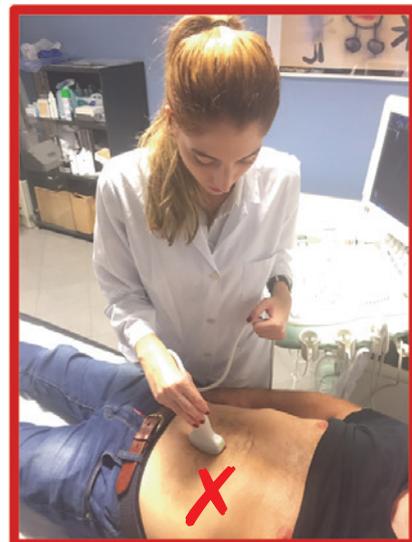
FIGURA 3 A/B.

Posizione scorretta e corretta.



FIGURA 4 A/B.

Direzione dello sguardo scorretta e corretta.



La malattia aneurismatica dell'aorta addominale

Efrem Civilini¹, Damiano Parretti², Italo Paolini², Domenico Italiano²,
Marta Ravasi², Paola Tammaro², Francesco Mazzoleni²

¹ Responsabile UO Chirurgia Vascolare I, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI);

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

The abdominal aorta aneurysmal disease

Summary. The abdominal aortic aneurysm is a disease that implies, for General Practitioners, a series of management actions involving the acquisition of specific knowledge about prevention, with control of risk factors for cardiovascular diseases, early/timely diagnosis, synergy with specialized figures involved, appropriate therapeutic strategies, medium and long-term follow-up. Underlining the relevance of this disease, the objective of the article is to involve the GP in a careful clinical approach to the problem.

Introduzione

L'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è causato da un processo degenerativo, prevalentemente di tipo aterosclerotico, che coinvolge tutti gli strati della parete aortica e viene definito come una dilatazione del vaso arterioso con diametro antero-posteriore o trasverso superiore o uguale a 3 cm e con dilatazione che deve coinvolgere tutto lo spessore della parete, a differenza di altre patologie come dissezione e pseudo-aneurisma¹. Considerato che il normale diametro dell'aorta addominale varia a seconda dell'età del soggetto e della sua corporatura, per compensare le variazioni di diametro individuali viene proposta una definizione che prevede un diametro dell'aorta sotto-renale superiore di almeno 1,5 volte il normale diametro nella stessa sede. La storia naturale dell'AAA è caratterizzata da una sua progressiva espansione, quasi sempre asintomatica, con una velocità molto variabile, anche se talora la situazione può rimanere stazionaria per anni: in differenti studi, l'accrescimento medio degli AAA compresi tra 3 e 5 cm di diametro varia tra 0,2 e 0,3 cm per anno, mentre diametri superiori sono associati a maggiore grado di accrescimento annuo¹.

Questa patologia non va intesa come un fenomeno isolato, ma è da ascrivere a un

quadro generale di vasculopatia che presenta una serie di aspetti critici, tra cui la necessità di una diagnosi precoce che consenta di evitarne le complicanze, delle quali la rottura rappresenta l'evento più drammatico, mentre l'embolizzazione periferica e la trombosi completa sono rare.

Un aspetto rilevante da considerare è rappresentato dalla necessità di definire il limite delle dimensioni dell'AAA superato il quale il rischio di rottura è maggiore. Il valore soglia indicato da numerosi studi è fissato a 5,5 cm di diametro trasversale massimo, con rischio di rottura del 1%/anno in aneurismi di diametro inferiore alla soglia, mentre la percentuale sale al 10%/anno in quelli con calibro tra 5,5 e 7 cm².

Le dimensioni non rappresentano peraltro l'unico parametro da prendere in considerazione per il trattamento chirurgico: elevata velocità di accrescimento, presenza di blister e/o trombi parietali e morfologia sacciforme sono anch'essi fattori che aumentano il rischio di rottura dell'aneurisma. Infatti, nell'evoluzione della lesione nel tempo, un aumento maggiore di 0,5 cm in sei mesi è considerato un ulteriore fattore che può implicare il ricorso all'intervento chirurgico nei pazienti con AAA di diametro inferiore a 5,5 cm². Inoltre, nelle donne si è osservato

che la rottura si può verificare per lesioni con calibro di dimensioni inferiori.

In questo contesto è fondamentale che il medico di medicina generale (MMG) valuti con attenzione i fattori di rischio per questa patologia nei propri pazienti mettendo in atto le procedure appropriate di prevenzione e di diagnosi precoce (Tab. I).

Inoltre, risulta strategicamente importante un inquadramento globale del paziente mediante una valutazione multidisciplinare che sia in grado di definire in modo chiaro la situazione clinica e la conseguente indicazione all'intervento chirurgico, considerando le tecniche chirurgiche innovative attualmente disponibili, la definizione del rischio immediato e l'aspettativa di vita del paziente.

TABELLA I. Fattori di rischio per AAA.

Maschi età > 65 anni, fumatori, soprattutto se a elevato rischio cardiovascolare globale

Presenza di massa addominale pulsante in regione epigastrica (alto sospetto diagnostico)

Presenza di patologia arteriosa nota a carico dei vasi carotidei e degli arti inferiori o di patologia coronarica

Epidemiologia

La prevalenza dell'AAA è spesso sottostimata poiché generalmente questa patologia è asintomatica e viene spesso rilevata incidentalmente in corso di accertamenti eseguiti per altre patologie, oppure solo al momento della rottura. Calcolando che in Europa oltre 700.000 persone siano affette da questa patologia, con un'incidenza di circa 220.000 nuovi casi annui, risulta essere una patologia diffusa²⁻⁴. Per quanto riguarda la realtà italiana, si stimano circa 84.000 pazienti con AAA nella popolazione generale e 27.000 nuove diagnosi annue²⁻⁴.

L'aneurisma è una malattia degenerativa a carattere progressivo, espressione della malattia aterosclerotica e colpisce soprattutto l'età avanzata: dopo i 65 anni il 6% degli uomini presenta un diametro superiore a 2,9 cm, che configura una situazione di aneurisma. A partire dai 65 anni la prevalenza cresce del 6% ogni 10 anni⁴. Pertanto la prevalenza varia dal 1,3% nei maschi di età compresa tra 45 e 54 anni al 12,5% nei maschi da 75 a 84 anni. Nelle donne è invece compresa tra lo 0,5 e il 5,2% sempre nelle stesse fasce di età⁴. L'AAA risulta quindi molto più comune negli uomini che nelle donne, con un rapporto di 3:1. Oltre al sesso e all'età, il fumo aumenta da 3 a 5 volte il rischio di aneurisma e ne facilita la dilatazione; è inoltre riconosciuta una tendenza eredo-familiare e sono maggiormente colpiti i soggetti con parenti affetti da AAA e i soggetti affetti da malattie

vascolari in altri distretti (coronarie, carotidi, arti inferiori). Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'ipertensione arteriosa e dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), oltre che gli stessi fattori favorenti le malattie cardiovascolari che spesso si associano all'aneurisma stesso.

L'88% dei pazienti nei quali è stato scoperto un AAA presenta almeno 1 fattore di rischio e il 77% almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Pazienti con uno o più fattori di rischio hanno una probabilità di sviluppare un AAA fino a 5,8 volte superiore rispetto alla popolazione normale. La sede più frequente in cui si riscontrano gli AAA è a livello dell'aorta addominale sotto-renale (90% dei casi).

In Italia la rottura dell'AAA causa 6000 morti ogni anno: l'80% dei pazienti muore prima di giungere in ospedale, dove la mortalità degli interventi eseguiti in emergenza è del 50%.

Se invece viene diagnosticato per tempo, l'aneurisma può essere tenuto in osservazione oppure operato con una riduzione del rischio di rottura al 3%²⁻⁴.

Diagnosi

La diagnosi di aneurisma dell'aorta addominale e, in particolare, dell'aneurisma sottorenale presenta notevole importanza poiché consente il riconoscimento e quindi il monitoraggio e il trattamento precoce di una condizione gravata da notevole mortalità. Tuttavia la diagnosi è spesso difficoltosa, sia perché nella maggioranza dei casi si

tratta di soggetti asintomatici sia perché i tipici segni clinici sono inficiati da sensibilità variabile. La piccola quota di pazienti con dolore legato all'aneurisma aortico, presenta situazione in genere di maggiore gravità che richiede una diagnosi tempestiva per le successive decisioni terapeutiche.

La valutazione routinaria della presenza del segno semeiologico fondamentale, la palpazione addominale profonda della massa pulsante in regione epigastrica nei pazienti asintomatici con fattori di rischio e nei pazienti sintomatici, rappresenta una metodica importante e sicura, non associata a rischio di rottura, ma è gravata da notevoli variazioni di sensibilità⁵. Negli aneurismi di piccole dimensioni (tra 3 e 3,9 cm), la sensibilità è insoddisfacente (< al 30%), così come nei soggetti con circonferenza addominale elevata. La bassa accuratezza diagnostica, in questi casi, è legata alla posizione profonda, retroperitoneale dell'aorta addominale. La sensibilità aumenta invece fin quasi all'80% negli aneurismi di maggiori dimensioni e nei soggetti con bassi valori di circonferenza addominale. La piccola percentuale di pazienti sintomatici e la necessità di una diagnosi precoce rendono ragione della necessità di individuare la popolazione a rischio da sottoporre alla procedura di screening. In questo contesto la metodica di elezione è rappresentata dalla diagnostica ultrasonografica, eseguita con sonda a bassa frequenza da operatori adeguatamente formati, tra i quali i MMG⁶. Nel Regno Unito e negli Stati Uniti lo screening viene consigliato negli uomini con

TABELLA II.

Gradi di raccomandazione per lo screening AAA nelle diverse fasce di popolazione (USPSTF).⁸

Population	Recommendation	Grade (What's This?)
Men ages 65 to 75 years who have ever smoked	The USPSTF recommends one-time screening for abdominal aortic aneurysm (AAA) with ultrasonography in men ages 65 to 75 years who have ever smoked	B
Men ages 65 to 75 years who have never smoked	The USPSTF recommends that clinicians selectively offer screening for AAA in men ages 65 to 75 years who have never smoked rather than routinely screening all men in this group	C
Women ages 65 to 75 years who have ever smoked	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for AAA in women ages 65 to 75 years who have ever smoked	I
Women who have never smoked	The USPSTF recommends against routine screening for AAA in women who have never smoked	D

TABELLA III.

Management of Patients With Peripheral Disease. (Compilation of 2005 and 2011 ACC/AHA Guideline Recommendations) (da Anderson et al., 2013, mod.)⁹.

In pazienti con AAA < 4 cm di diametro monitoraggio ecografico ogni 2/3 anni. (Livello di evidenza B)
Pazienti con AAA di dimensioni ≥ di 5,5 cm di diametro devono essere avviati a intervento chirurgico per evitare il rischio di rottura. (Livello di evidenza B)
Pazienti con AAA di dimensioni da 4,0 a 5,4 cm di diametro dovrebbero essere monitorati ecograficamente o con Angio-TAC ogni 6/12 mesi per valutare l'accrescimento. (Livello di evidenza A)
In pazienti con la triade di dolore addominale e/o lombare, massa addominale pulsante e ipotensione è indicata una immediata valutazione chirurgica. (Livello di evidenza B)
In pazienti con aneurisma aortico sintomatico la riparazione chirurgica è indicata indipendentemente dal diametro. (Livello di evidenza C)
Uomini di età ≥ di 60 anni fratelli o genitori con anamnesi positiva per AAA dovrebbero essere sottoposti a screening. (Livello di evidenza B)
Uomini da 65 a 75 anni di età con anamnesi positiva per fumo di sigaretta dovrebbero essere sottoposti a esame fisico per AAA almeno una volta e a valutazione ecografica dell'aorta addominale. (Livello di evidenza B)

età > 65 anni^{7,8}. La Tabella II riporta le indicazioni (con diverso grado di evidenze) della *U.S. Preventive service Task Force*⁸.

Le Società americane di Chirurgia Vascolare e di Medicina Vascolare raccomandano che l'eco-color Doppler dell'aorta addominale venga effettuato nei seguenti gruppi di soggetti: tutti gli uomini di età compresa tra 60 e 85 anni; tutte le donne di età compresa tra 60 e 85 anni che presentano fattori di rischio CV; uomini e donne con più di 50 anni che abbiano una storia familiare di AAA.

L'esame ecografico rappresenta la metodica di scelta per lo screening dell'AAA alla luce della sua elevata sensibilità (95%) e specificità (vicina al 100%, praticamente assenti i falsi positivi). La precisione dell'esame, nella misurazione dei diametri aneurismatici (A-P e trasversale) può essere inficiata da obesità ed elevato grado di meteorismo e per questo è importante la corretta preparazione del paziente (digiuno ed eventualmente uso di anti-meteorici). Altrettanto importante è la corretta tecnica di esecuzione dell'esame per ridurre la variabilità operatore-dipendente.

La specificità dell'esame a livelli che sfiorano il 100%, il basso costo, l'assenza di radiazioni ionizzanti rendono questa metodica particolarmente importante per il MMG sia in caso di esecuzione diretta sia in

seguito a riscontro di ecografia eseguita da altre figure professionali.

Lo studio dell'aorta addominale con metodica tomografia computerizzata (TC) (angio-TC) completa l'indagine ecografica, poiché fornisce una valutazione molto più accurata della morfologia dell'AAA necessaria per le decisioni relative alla riparazione chirurgica. La Tabella III, desunta dal report linee guida di *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACC foundation/AHA) sintetizza le diverse indicazioni operative e di monitoraggio ecografico e/o angioTC nella gestione della diagnosi di aneurisma aortico iuxta o sottorenale⁹.

Terapia chirurgica

Dopo un'attenta valutazione specialistica del rischio chirurgico del paziente¹⁰, per il trattamento dell'AAA si può optare tra due possibili procedure chirurgiche:

- intervento chirurgico tradizionale (aneurismectomia);
- intervento endovascolare (EVAR).

L'aneurismectomia viene eseguita secondo tecniche ormai collaudate da decenni e con materiali sempre più innovativi¹¹: il tratto di aorta dilatato viene sostituito con una protesi tubolare di materiale sintetico, che viene ancorata con una sutura

alla parete arteriosa sana. L'approccio all'aorta addominale prevede un'estesa laparotomia mediana xifo-pubica (approcci alternativi descritti sono il sottocostale bilaterale o al fianco sinistro). Pur essendo descritta la via extraperitoneale (cioè senza l'incisione del sacco peritoneale), l'aorta e l'aneurisma sono comunemente isolati per via transperitoneale con eviscerazione del piccolo intestino, che rappresenta una scelta più agevole e sicura nel controllo dell'aorta, ma con possibili aderenze postoperatorie o ritardi di canalizzazione intestinale¹². Nello spazio retroperitoneale prevertebrale, il chirurgo riconosce e isola il cosiddetto "colletto" aortico sottorenale: quel segmento di aorta, della lunghezza di circa 2 cm al di sotto dell'emergenza delle arterie renali, adeguato e sano, a cui ancorare la protesi; ciò è la base del successo tecnico della procedura.

Previa eparinizzazione per via generale, si procede all'occlusione temporanea o clampaggio della via di afflusso all'aneurisma (aorta sottorenale) e di efflusso (arterie iliache) per poi incidere e aprirne la parete anteriore. Segue la ricostruzione dell'aorta con confezionamento di innesto aorto-aortico o aorto-bisiliaco/femorale in relazione all'estensione distale della patologia, utilizzando protesi vascolari in Dacron del calibro appropriato (diametro tra i 16 e i 24 mm) mediante sutura chirurgica (anastomosi). Terminata la ricostruzione si rilasciano i clamp sulle arterie iliache e si ripristina la circolazione agli arti inferiori (Fig. 1). Il tempo di ischemia periferica generalmente non supera i 30-40 minuti ed è ottimamente tollerato: per la ricostruzione dell'aorta sottorenale non è previsto infatti un supporto di circolazione extracorporea.

Si ricopre "a cappotto" la protesi con la parete devascularizzata dell'aneurisma, a intento protettivo, si controlla la perfetta tenuta dell'anastomosi e la vitalità degli organi intra-addominali per poi procedere alla ricostruzione per piano sino alla cute. Durante il follow-up radiologico post operatorio bisogna tenere presente che l'aorta nativa è stata riutilizzata in sede per evitare misinterpretazioni diagnostiche, che possono essere comunque chiarite mediante consulto con il chirurgo vascolare di riferimento.

In anni recenti e con sempre maggior

FIGURA 1.

Fase finale. Il segmento patologico di aorta è stato sostituito con una protesi in dacron. La parete residua dell'aneurisma sarà utilizzata a copertura del graft.



impatto clinico è stata introdotta la possibilità di inserire una protesi vascolare o endoprotesi nel tratto di aorta dilatata. Attraverso un accesso periferico si può curare l'aneurisma senza la necessità di un grande taglio chirurgico, ma risalendo tramite i vasi sanguigni periferici lungo l'albero circolatorio a partire da piccole incisioni, tipicamente dall'inguine. Tale procedura chirurgica prende il nome di *EndoVascular Aortic Repair* (EVAR)¹³.

L'intervento può anche essere condotto in anestesia loco-regionale (spinale) o addirittura locale. Grazie all'evoluzione tecnologica dei materiali, è possibile oggi l'approccio percutaneo all'arteria femorale, senza incisioni all'inguine.

La metodica si basa sulla possibilità di inserire all'interno dell'aneurisma, tipicamente attraverso un approccio combinato bilaterale, i due o più componenti dell'endoprotesi che si trovano compressi all'interno di una guaina (introduttore) e che possono essere espansi fino alle loro dimensioni nominali una volta fatti risalire nella posizione pianificata all'interno dell'aneurisma (Fig. 2). I risultati del trattamento endovascolare sono eccezionali in pazienti accuratamente selezionati e non eleggibili all'intervento chirurgico tradizionale, anche se questa metodica implica una serie di controlli periodici.

Oggi non disponiamo di dati certi sui risultati a lungo termine del trattamento endo-

vascolare che talvolta, per le caratteristiche morfologiche dell'aneurisma (forma ed estensione), risulta essere controindicato¹⁴. Negli ultimi anni l'approccio con EVAR ha visto il susseguirsi di miglioramenti tecnologici e procedurali e, anche se siamo ancora lontani dall'endoprotesi ideale, tutto questo ha portato a notevoli progressi in termini di applicabilità e di risultati.

Il Progetto ERAS

Riguardo la chirurgia tradizionale, cosiddetta "a cielo aperto", l'evoluzione non si è tuttavia fermata ai nostri maestri: fino a pochi anni fa gli sforzi si concentravano sulla sopravvivenza del paziente, possibilmente riducendo al minimo il rischio di complicazioni durante e dopo l'intervento, con l'unico obiettivo di togliere l'aneurisma. Oggi, nel pianificare un intervento, si prendono in considerazione anche altri aspetti, come i tempi di recupero, l'impatto sulla vita quotidiana, il rischio di complicazioni minori e le risorse disponibili (umane ed economiche). A tutto questo guarda il progetto *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), un protocollo innovativo sviluppato negli Stati Uniti circa venti anni fa per la chirurgia generale addominale¹⁵. Da alcuni anni in *Humanitas Research Hospital* viene applicato questo ambizioso progetto, adattandolo al trattamento a cielo aperto degli aneurismi dell'a-

orta addominale in un Centro ad alto volume per la chirurgia aortica.

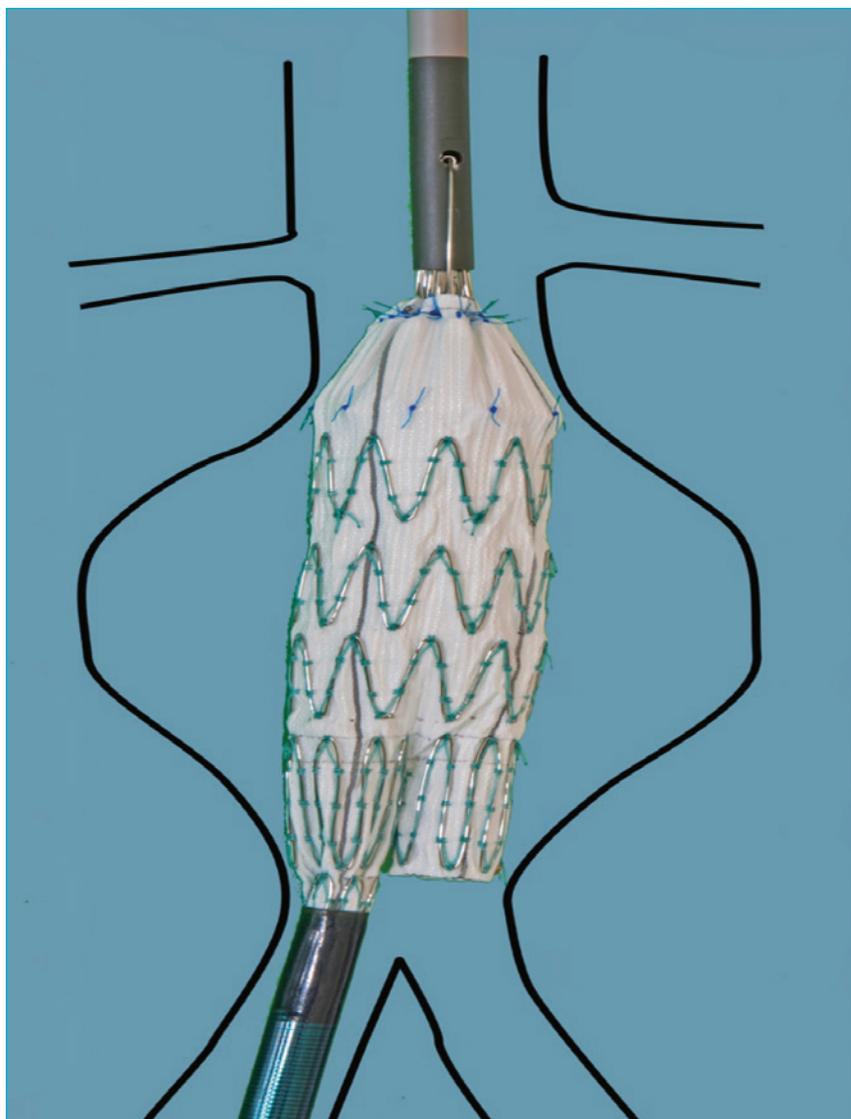
ERAS non riguarda infatti il tipo di intervento, ma tutto quello che c'è prima e dopo: invece di porre al centro dell'attenzione l'aneurisma e il chirurgo che dovrà rimuoverlo, si mette il paziente con la sua storia, le sue aspettative, il luogo in cui vive, le sue risorse, i suoi familiari. Tutti questi fattori che includono la ridotta ospedalizzazione e la pressoché assenza del digiuno perioperatorio associata a un controllo ottimale del dolore, sono infatti determinanti nel percorso di preparazione e ripresa dall'intervento, un percorso in cui protagonista è il paziente e la sua omeostasi essendo il ruolo di questi non meno rilevante di quello del chirurgo. Il ruolo del paziente quale uno degli attori principali della sua rapida guarigione si basa su una corretta informazione: pilastro dell'approccio ERAS è il counseling, eseguito attraverso la spiegazione di tutto il percorso di cura da personale medico e infermieristico in un incontro dedicato. Oggi i risultati sono molto promettenti: il protocollo è sicuro, con una significativa riduzione in termini di ospedalizzazione e complicanze respiratorie^{16 17}.

Conclusioni

In considerazione dell'elevata prevalenza dell'AAA, della clinica spesso silente e dell'elevata mortalità correlata alla sua più temibile complicanza, la rottura, un ruolo chiave nella diagnosi precoce, o quantomeno nel sospetto diagnostico, è giocato dal MMG. Nella pratica ambulatoriale tutto ciò si traduce in prima istanza nell'individuazione dei soggetti a rischio, in particolare i pazienti sintomatici o asintomatici ma con fattori di rischio cardiovascolare o patologia arteriosa in altri distretti (tronchi sovra aortici (TSA), coronarie, arti inferiori). In secondo luogo, l'esame ultrasonografico si presta, per le sue caratteristiche di non invasività, non esposizione a radiazioni ionizzanti e facile applicabilità, come esame di primo livello per l'individuazione dell'AAA, attuabile anche nell'ambulatorio del MMG adeguatamente formato. A differenza di altre realtà europee ed extra-continentali, non esistono in Italia programmi di screening attivo per l'AAA. A questo proposito diversi sono stati gli studi, a partire dal più importante studio *Multicentre Aneurysm Screening Study* (MASS), a dimostrazione dell'elevato rap-

FIGURA 2.

Visualizzazione schematica di una fase dell'impianto dell'endoprotesi aortica. Sono rappresentati schematicamente i profili dell'aorta, delle arterie renali e dell'aneurisma. L'endoprotesi appare ancora parzialmente contenuta all'interno dell'introduttore nel suo tratto prossimale (in alto) e distale (in basso).



porto costo-beneficio dello screening per l'AAA²: in particolare, la riduzione del 40% della mortalità specifica per rottura dell'AAA è stato il principale risultato ottenuto, percentuale tuttavia non imputabile esclusivamente alla realizzazione dei programmi di screening, ma anche al miglioramento delle tecniche chirurgiche, con migliori outcome a breve e lungo termine e all'attuazione di programmi di educazione sanitaria. Restano ancora alcuni punti controversi, come ad esempio l'estensione alle donne dei programmi di screening: la prevalenza nel sesso femminile risulta decisamente

inferiore rispetto agli uomini della stessa età che presentano un rischio di rottura 3 volte maggiore per uguali diametri, peggiori outcome a lungo termine e mortalità più elevata post-intervento di riparazione¹⁸. In conclusione, il programma di screening per l'AAA non viene applicato a una popolazione selezionata secondo parametri omogenei nei diversi Paesi e non in tutte le realtà questi programmi sono previsti, come in Italia. Il MMG nell'ambito della valutazione globale del paziente, si trova quindi in prima linea nel riconoscimento o nel sospetto di una condizione potenzialmente fatale.

Bibliografia

- 1 Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, et al. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women--a population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg* 2008;47:504-12.
- 2 Thompson SG, Ashton HA, Gao L, et al; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009;338:b2307.
- 3 Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysms. In: Cosford PA, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- 4 Lindholt JS, Sørensen J, Søgaard R, et al. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010;97:826-34.
- 5 Lynch R. Accuracy of abdominal examination in the diagnosis of non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Accid Emerg Nurs* 2004;12:99-107.
- 6 Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1135.
- 7 Abdominal aortic aneurysm screening: programme overview - GOV.UK (online). www.gov.uk/guidance/abdominal-aortic-aneurysm-screening-programme-overview. (accessed 17-Sep-2017).
- 8 Final Update Summary: Abdominal Aortic Aneurysm: Screening - US Preventive Services Task Force (online). www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/abdominal-aortic-aneurysm-screening (accessed 17-Sep-2017).
- 9 Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425-43.
- 10 Lijftogt N, Luijnenburg TWF, Vahl AC, et al. Systematic review of mortality risk prediction models in the era of endovascular abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 2017;104:964-76.
- 11 Khashram M, Williman JA, Hider PN, et al. Management of modifiable vascular risk fac-

- tors improves late survival following abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2017;39:301-11.
- ¹² Ma B, Wang Y, Chen K, et al. *Transperitoneal versus retroperitoneal approach for elective open abdominal aortic aneurysm repair*. In: Yang K, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons 2016.
- ¹³ Schoretsanitis N, Georgakarakos E, Argyriou C, et al. *A critical appraisal of endovascular stent-grafts in the management of abdominal aortic aneurysms*. *Radiol Med* 2017;122:309-18.
- ¹⁴ Hart T, Milner R. *Surgical versus endovascular aortic aneurysm repair: evidence to guide the optimal approach for the individual patient*. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:76.
- ¹⁵ *Eras: Enhanced Recovery After Surgery*. (online). <http://erassociety.org> (accessed 27-Sep-2017). 18, n. 12, 76, Dec. 2016.
- ¹⁶ Pasin L, Nardelli P, Landoni G, et al. *Enhanced recovery after surgery program in elective infrarenal abdominal aortic aneurysm repair*. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016 Apr 8 [Epub ahead of print].
- ¹⁷ Gurgel SJ, El Dib R, do Nascimento P Jr. *Enhanced recovery after elective open surgical repair of abdominal aortic aneurysm: a complementary overview through a pooled analysis of proportions from case series studies*. *PLoS One* 2014;9:e98006. doi:10.1371/journal.pone.0098006
- ¹⁸ Starr V, Halpern JE. *Abdominal aortic aneurysms in women*. *J Vasc Surg* 2013;57:3S-10.

Medicina di famiglia: una disciplina alla portata di tutti?

a cura di Martina Musto, Gabriella Pesolillo, Antonio Votino

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, SIMG

Alzi la mano chi, nel compilare un certificato di invalidità, non prova un certo disappunto quando, al momento di specificare la specializzazione del certificatore, è costretto ad indicare “nessuna specializzazione”. Per non parlare del brivido che corre lungo la nostra schiena ogni volta che siamo appellati “*medici di base*” (ma i medici di *vertice*, di preciso, chi sarebbero?). E quando qualcuno di più temerario riporta in auge il caro vecchio appellativo di *medico generico*, ci sentiamo trafitti direttamente al cuore. Sono passati oltre vent’anni dall’istituzione del Corso di Formazione in Medicina Generale e da un seppur minimo riconoscimento delle peculiarità della figura del Medico Generalista, eppure ad oggi ancora faticiamo a far comprendere quanto la nostra professione richieda competenze specifiche al pari di qualsiasi altra specializzazione medica. In troppi ancora credono che il “mestiere” del medico di famiglia si limiti alla trascrizione di prescrizioni specialistiche e allo svolgimento di altre semplici mansioni per lo più burocratiche; compiti quindi che chiunque, anche non laureato in medicina, potrebbe e saprebbe fare. Senza parlare di qualche collega che viene a ricordarci che noi non, in fondo, “non facciamo i medici”, salvo poi correre ai ripari che la colpa non è nostra ma della “troppa burocrazia” (spesso sca-

ricata sulle nostre spalle proprio da loro). Nessun Direttore Generale autorizzerebbe l’assunzione di uno specialista radiologo in un reparto di cardiologia eppure appare assolutamente normale che chiunque, da un neolaureato ad uno specialista di qualsiasi branca, possa ricoprire incarichi di sostituzione di un medico di famiglia o di continuità assistenziale. Quindi, a dispetto di quanto prevede la normativa europea (malamente) recepita in Italia, l’esercizio della Medicina Generale non richiede alcuna competenza se non quelle acquisite durante la formazione universitaria (durante la quale le Cure Primarie vengono generalmente del tutto ignorate!), quando non considerate una sorta di “palestra” in cui fare pratica della professione senza grosse responsabilità.

È sempre difficile descrivere le difficoltà, la complessità e la varietà di contenuti che caratterizzano la Medicina Generale, con il serio pericolo che essa venga considerata facile terreno di conquista per altri professionisti sanitari allettati dall’immensa prateria apparentemente deserta che si apre davanti a loro, oppure, ancor peggio, che la Medicina Generale possa essere attrattiva per qualcuno che la ritiene una disciplina poco impegnativa.

Appare sempre più necessario e urgente che competenze e contenuti vengano defi-

niti, condivisi e soprattutto *riconosciuti* da tutta la Professione, dalle altre professioni sanitarie e dalle istituzioni con cui interagiamo. È un’assoluta necessità tutelare la figura del Medico di Medicina Generale (MMG) pretendendo che chi ne svolge le mansioni abbia la qualifica per farlo: e per qualifica non si intende certo la sola abilitazione all’esercizio della professione medica. Allo stesso tempo è indispensabile che il percorso formativo che porta al raggiungimento di tale qualifica sia omogeneo e impostato su standard qualitativi elevati. Fondamentale è poi uscire dall’isolamento intra ed interprofessionale che ha portato alla estrema difformità delle cure erogate e all’assoluta mancanza di conoscenza di quanto avviene nei nostri ambulatori (anche se ci è difficile comprendere le motivazioni per cui nell’attuale percorso formativo dei MMG è obbligatorio frequentare diversi reparti ospedalieri, ma i colleghi in formazione specialistica non sono obbligati al medesimo scambio di cortesie...).

Essere medico di famiglia non può essere lasciato all’improvvisazione ed è un obbligo che si deve *in primis* agli assistiti, i quali hanno diritto a cure qualificate anche al primo livello di assistenza; per questo alla domanda *una disciplina alla portata di tutti?* Non possiamo che rispondere: assolutamente no!



HS - Newsletter

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



Sommario

Epidemiologia e trattamento della Malattia di Parkinson in Medicina Generale	pag. 2
Quali strumenti impiegare per monitorare l'aderenza agli standard di cura per le patologie croniche in Italia?	pag. 6
Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali	pag. 8
Health Search Dashboard e Comunicazioni	pag. 9

Analisi in medicina generale

Epidemiologia e trattamento della Malattia di Parkinson in Medicina Generale

La **Malattia di Parkinson (MP)** è una patologia neurodegenerativa, cronico-progressiva la cui eziologia non è completamente nota: sembrano giocare un ruolo chiave sia fattori genetici che ambientali. Tale condizione clinica è **caratterizzata da una triade sintomatologica motoria costituita da tremore a riposo, rigidità e bradicinesia**. Talora, a questi sintomi possono associarsi sintomi non motori, quali depressione, ansia, alterazioni congiuntive, iposmia, stipsi, disturbi del sonno.

pag. 2



Ricerca internazionale

Quali strumenti impiegare per monitorare l'aderenza agli standard di cura per le patologie croniche in Italia?

Il progressivo invecchiamento della popolazione, associato agli avanzamenti della medicina pone, il grande problema della gestione della cronicità e, quindi, del suo monitoraggio. In tale contesto **diventa sempre più impellente la necessità di dotarsi di strumenti in grado di misurare l'aderenza agli standard di cura**. Questi, infatti, dovrebbero essere impiegati dai decisori sia per il monitoraggio dell'appropriatezza, sia per ipotizzare nuovi strumenti di remunerazione che coinvolgono la Medicina Generale...

pag. 6



Contatti

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA 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

Epidemiologia e trattamento della Malattia di Parkinson in Medicina Generale

A cura dei Dottori **Alberto Dolci** e **Enrico Ioverno**

Panorama

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa, cronico-progressiva la cui eziologia non è completamente nota: sembrano giocare un ruolo chiave sia fattori genetici che ambientali. Tale condizione clinica **è caratterizzata da una triade sintomatologica motoria costituita da tremore a riposo, rigidità e bradicinesia.**

Talora, a questi sintomi possono associarsi sintomi non motori, quali depressione, ansia, alterazioni congiuntive, iposmia, stipsi, disturbi del sonno.

La diagnosi della MP è essenzialmente clinica e si avvale di moderni metodi di imaging, quali TC (Tomografia Computerizzata), RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) e SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), quest'ultima è utile nei casi con quadro clinico atipico e risposta alla terapia insoddisfacente.

Dal punto di vista del decorso, quasi tutti i pazienti con MP mostrano una progressione di malattia con fenomeni di fluttuazione quotidiana dei sintomi, comparsa di movimenti involontari e instabilità posturale con elevato rischio di cadute.

La terapia è prevalentemente farmacologica e si basa soprattutto sulla levodopa e sui farmaci dopaminergici. In casi selezionati può essere indicata la terapia chirurgica (posizionamento di stimolatori cerebrali profondi) e il trattamento riabilitativo. Quest'ultimo include la riabilitazione posturale e motoria, la logopedia per la fonazione e la deglutizione, la riabilitazione cognitiva e la terapia occupazionale.

È possibile distinguere tre fasi collegate alla progressione della patologia, contraddistinte da specifiche azioni utili alla corretta gestione dei soggetti interessati. Una fase iniziale, centrata sulla diagnosi e sull'impostazione terapeutica in grado di ridare piena autonomia alla persona

e stabilità clinica. Una fase intermedia, caratterizzata dalle scelte terapeutiche che variano nel tempo in funzione delle modifiche dello stato clinico. E una fase avanzata, in cui sono preminenti aspetti collegati all'aggravarsi della disabilità, alle terapie complesse, all'assistenza sia domiciliare sia in strutture residenziali, alle cure palliative o riabilitative-compensative e alle tematiche di fine vita.

Dal punto di vista epidemiologico la MP è la seconda patologia neurodegenerativa più comune dopo la malattia di Alzheimer. La sua prevalenza è di circa 0,3% nella popolazione generale e circa l'1% nei soggetti di età superiore ai 60 anni. Si prevede, inoltre, che tali numeri aumenteranno di circa 3 volte nei prossimi 50 anni a causa dell'invecchiamento della popolazione.

Le stime di prevalenza presenti in letteratura sono molto variabili e vanno da 15 x 100.000 abitanti in Cina, a 150-200 x 100.000 in Europa e Nord America. In Italia, sono stati condotti diversi studi epidemiologici sulla MP che hanno portato a risultati molto differenti tra loro, con dati di prevalenza che variano da 70 x 100.000 a 260 x 100.000 abitanti.

Tale variabilità sembra essere dovuta a diverse ragioni, legate soprattutto alla metodica impiegata per condurre lo studio (interviste porta-a-porta, studi basati sul consumo di farmaci 'traccianti', studi trasversali o longitudinali tradizionali). Inoltre, la misurazione accurata dell'epidemiologia della MP risulta complessa anche perché i criteri diagnostici possono variare e le manifestazioni cliniche della malattia possono essere precedute da un lungo periodo di latenza con una progressione clinica lenta.

La natura cronica della MP, associata al ruolo chiave del Medico di Medicina Generale (MMG), fanno sì che la fonte di dati più adatta a fotografare in

maniera accurata tale patologia è proprio rappresentata dai database della Medicina Generale, come Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database (HS). Un precedente studio eseguito su questa fonte di dati, aggiornata al 31 dicembre 2013, ha rilevato una prevalenza di MP pari a 239 x 100.000. **Il presente studio ha lo scopo di aggiornare i dati epidemiologici della MP e della sua gestione nel setting della Medicina Generale, impiegando i dati del database HS, al fine di quantificare il suo impatto reale nella pratica clinica della Medicina Generale Italiana.**

Costruzione degli indicatori

All'interno della popolazione attiva al 31/12/2015, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza (%) di Malattia di Parkinson, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi di Malattia di Parkinson (ICD9 CM: 332, 332.0*) nel 2015;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2015.

Trend della prevalenza d'uso (%) dei farmaci per il trattamento della Malattia di Parkinson, calcolato nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con almeno una prescrizione di farmaci anti-Parkinson (ATC: N04*) in ogni anno, nel periodo 2006-2015;
- **denominatore:** numero di individui con una diagnosi di Malattia di Parkinson (ICD9 CM: 332, 332.0*) in ogni anno, nel periodo 2006-2015.

Tutte le analisi sono state stratificate per sesso, età e area geografica.

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di 1.082.340 assistiti degli 800 MMG ricercatori HS al 31/12/2015, **sono stati identificati 3.160 pazienti affetti da MP, corrispondente a una prevalenza di malattia dello 0,29% (290 x 100.000)**. Non sono state evidenziate particolari differenze per le stime di prevalenza nei due sessi (0,30% Maschi vs 0,29% Femmine). Inoltre, **la prevalenza cresce all'aumentare dell'età, raggiungendo il picco massimo tra i soggetti ultra 85enni (1,87%)**. Osservando il dato di prevalenza in base all'area geografica, **si notano stime leggermente superiori nelle regioni del**

Sud e nelle Isole (0,34%), seguite dalle Regioni del Centro (0,33%) e, quindi, da quelle del Nord Italia (0,24%) (**Tabella 1**). L'analisi del trend temporale della prevalenza d'uso di tutti i farmaci anti-Parkinson ha mostrato che **la quota di soggetti trattati, tra coloro che sono affetti da questa patologia, si è mantenuta circa costante nel periodo 2006-2015, attestandosi attorno al 72%**, con leggere fluttuazioni negli anni. In tutto il periodo analizzato **gli uomini sono risultati trattati in percentuale maggiore rispetto alle donne (74,5% vs. 69,4% nel 2015)**. Analizzando la prevalenza d'uso dei farmaci in funzione dell'età, si nota

che questa tende a diminuire nei soggetti molto anziani (ultra 85enni) affetti dalla patologia. Infine, l'analisi della prevalenza d'uso dei farmaci anti-Parkinson per le diverse aree geografiche mostra che **questi farmaci, nel periodo analizzato, sono stati impiegati maggiormente nelle regioni del Centro e del Nord Italia, rispetto alle regioni del Sud e alle Isole**. Inoltre, osservando il trend temporale su base geografica si osserva un calo della prevalenza d'uso nelle Regioni del Centro (dal 78,1% del 2006 al 72,4% del 2015), a fronte di un aumento nelle Regioni del Nord Italia (dal 73,4% del 2006 al 75,5% del 2015) (**Tabella 2**).

	N	%
Sesso		
M	1.555	0,30
F	1.605	0,29
Fasce d'età		
15-24	1	0
25-34	7	0
35-44	17	0,01
45-54	61	0,03
55-64	210	0,13
65-74	669	0,49
75-84	1.379	1,37
>=85	816	1,87
Area geografica		
Nord	1.142	0,24
Centro	634	0,33
Sud e isole	1.384	0,34
TOTALE	3.160	0,29

Tabella 1 - Prevalenza (%) di Malattia di Parkinson (ICD9: 332, 332.0*) al 31/12/2014 nella popolazione attiva del campione degli 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD. Distribuzione per sesso, fasce di età e area geografica.

Health Search è...analisi in Medicina Generale

Tabella 2 - Trend temporale (2006-2015) della prevalenza d'uso (%) di tutti i farmaci anti-Parkinson tra la popolazione affetta da Malattia di Parkinson e in carico ai medici Health Search – IMS HEALTH LPD. Distribuzione per sesso, fasce di età e area geografica.

	2006		2007		2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sesso												
M	936	74,6	987	74,7	1.040	74,6	1.073	74,5	1.149	75,9	1.136	74,5
F	1.040	71,2	1.056	69,1	1.124	70,1	1.183	70,0	1.250	70,9	1.185	69,6
Fasce d'età												
15-24	1	100,0	1	100,0	1	50,0	1	50,0	3	75,0	0	0,0
25-34	3	42,9	3	50,0	2	50,0	1	100,0	3	100,0	4	57,1
35-44	9	81,8	8	72,7	10	66,7	12	63,2	9	60,0	5	55,6
45-54	34	70,8	38	76,0	41	77,4	42	79,3	43	72,9	40	66,7
55-64	154	73,7	157	74,4	159	72,6	169	75,5	175	78,1	173	80,1
65-74	561	77,7	571	75,0	602	77,6	582	77,2	603	79,1	590	76,9
75-84	915	72,6	944	72,5	978	72,9	1.040	73,1	1.105	75,3	1.058	73,6
>=85	299	65,6	321	63,2	371	63,2	409	62,5	458	61,9	451	62,0
Area geografica												
Nord	802	73,4	838	73,3	869	73,6	889	73,6	943	74,3	916	74,2
Centro	402	78,1	408	74,7	448	76,8	448	74,9	475	76,7	468	76,6
Sud e isole	772	69,7	797	68,7	847	68,6	919	69,5	981	70,7	937	67,9
TOTALE	1.976	72,8	2.043	71,7	2.164	72,2	2.256	72,1	2.399	73,3	2.321	71,9

	2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sesso								
M	1.162	75,0	1.164	74,8	1.173	74,9	1.158	74,5
F	1.182	69,8	1.162	69,2	1.167	70,0	1.114	69,4
Fasce d'età								
15-24	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
25-34	2	28,6	3	42,9	3	37,5	2	28,6
35-44	6	66,7	10	76,9	13	81,3	14	82,4
45-54	40	65,6	48	75,0	47	75,8	48	78,7
55-64	164	80,4	162	80,2	159	78,7	159	75,7
65-74	594	77,1	571	77,1	574	80,5	525	78,5
75-84	1.043	73,3	1.031	73,1	1.053	72,9	1.009	73,2
>=85	495	64,5	501	62,9	491	62,3	515	63,1
Area geografica								
Nord	912	74,0	918	74,7	890	75,3	862	75,5
Centro	475	75,8	478	75,3	475	74,7	459	72,4
Sud e isole	957	69,2	930	67,8	975	68,9	951	68,7
TOTALE	2.344	72,3	2.326	71,9	2.340	72,4	2.272	71,9

Il parere del Medico di Medicina Generale

La complessità della Malattia di Parkinson richiede un approccio assistenziale multidisciplinare e altamente integrato, a seconda delle circostanze e delle fasi di malattia, che necessita spesso di un gran numero di professionisti coinvolti, quali MMG, neurologi, fisiatristi, geriatri e internisti, unitamente ad altri specialisti di supporto come cardiologi e gastroenterologi, fisioterapisti, logopedisti, infermieri, nutrizionisti, psicologi, sanitari coinvolti nell'assistenza domiciliare e nelle strutture residenziali, personale dei servizi sociali e associazioni di volontariato. Infatti, solo l'approccio multidisciplinare consente di porre la persona affetta da MP al centro del processo assistenziale terapeutico-riabilitativo. **In quest'ottica la figura del MMG svolge un ruolo chiave quale punto di connessione tra il paziente e tutte le altre figure coinvolte nel percorso.** Infatti, nel percorso assistenziale del paziente con MP, la prima figura con cui il MMG si interfaccia e collabora è il neurologo; pertanto il rapporto tra questi due professionisti rappresenta uno snodo cruciale nella rete assistenziale. Da ciò risulta evidente che saper riconoscere le varie tipologie e le diverse modalità di presentazione della MP diventa, quindi, di estrema importanza per gestire e indirizzare nel modo migliore i propri assistiti con MP. **In tale contesto è fondamentale disporre di dati aggiornati sull'epidemiologia della malattia e sul carico assistenziale all'interno della Medicina Generale.**

Solo basandosi su questi dati che forniscono una fotografia accurata della MP è possibile pianificare strategie di gestione integrata tra la Medicina Generale e tutti gli altri setting assistenziali a cui il paziente con MP si rivolge. Dai dati presentati in questo studio è emerso che l'epidemiologia della MP, rilevata tramite i dati HS, è in gran parte sovrapponibile a quanto riportato dalle più recenti metanalisi. Risulta chiaro che la maggior frequenza di malattia si ha oltre i 75 anni; mentre essa è molto bassa sotto i 55 anni. Occorre osservare anche che esistono differenze di prevalenza in base alla localizzazione geografica. Infine, altro dato che necessiterebbe di un'attenta riflessione, è che circa il 28% dei pazienti affetti da MP non fa uso di farmaci specifici per la malattia.

Per approfondire

- Ministero della Salute. **Piano Nazionale Cronicità**. Settembre 2016.
- Sistema Nazionale per le Linee Guida. **Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson Linea Guida 24**. Aggiornata a maggio 2015.
- Pupillo E, Cricelli C, Mazzoleni F et al. **Epidemiology of Parkinson's Disease: A Population-Based Study in Primary Care in Italy**. Neuroepidemiology. 2016;47(1):38-45.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A et al. **The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis**. Mov Disord. 2014 Nov;29(13):1583-90.

Quali strumenti impiegare per monitorare l'aderenza agli standard di cura per le patologie croniche in Italia?

Rosa Gini, Martijn J. Schuemie, Alessandro Pasqua, Emanuele Carlini, Francesco Profili, Iacopo Cricelli, Patrizio Dazzi, Valentina Barletta, Paolo Francesconi, Francesco Lapi, Andrea Donatini, Giulia Dal Co, Modesta Visca, Mariadonata Bellentani, Miriam Sturkenboom, Niek Klazinga

tratto da **Plos One**

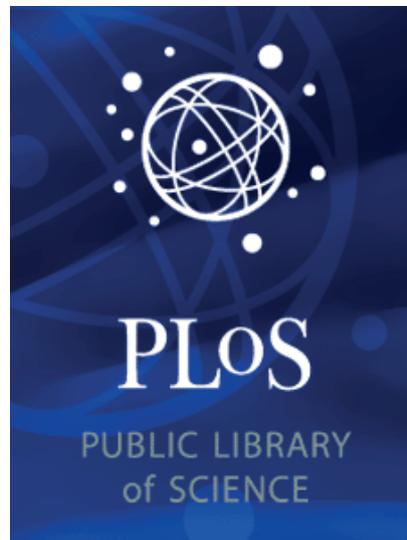
sito web: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0188377>

Il contesto

Il progressivo invecchiamento della popolazione, associato agli avanzamenti della medicina pone, il grande problema della gestione della cronicità e, quindi, del suo monitoraggio. In tale contesto **diventa sempre più impellente la necessità di dotarsi di strumenti in grado di misurare l'aderenza agli standard di cura**. Questi, infatti, dovrebbero essere impiegati dai decisori sia per il monitoraggio dell'appropriatezza, sia per ipotizzare nuovi strumenti di remunerazione che coinvolgono la Medicina Generale, chiamata in prima linea a gestire i pazienti cronici.

Gli strumenti generalmente impiegati dalle istituzioni sanitarie per il monitoraggio degli standard di cura sono rappresentati dai database amministrativi (flusso delle prescrizioni a carico SSN, delle ospedalizzazioni e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali rimborsate dal SSN). **Tuttavia queste fonti di dati presentano limiti importanti, soprattutto quando sono impiegati per indagare il problema della cronicità**. Il primo limite è dovuto al fatto che i flussi amministrativi non sempre consentono di identificare in maniera accurata i soggetti affetti da una data patologia cronica. Infatti, le patologie croniche non sempre necessitano il ricorso a strutture del SSN e, di conseguenza, la loro registrazione nei flussi amministrativi può risultare inadeguata. Diversamente, **i database della Medicina Generale, come Health Search, tracciano tutti i pazienti che si rivolgono al MMG, in particolare modo per le condizioni croniche e, pertanto, possono rappresentare una valida fonte di dati per fotografare tali condizioni**

cliniche. Il secondo limite è connesso all'impiego dei flussi amministrativi per il monitoraggio degli standard di cura, in quanto non contengono la registrazione dei farmaci non rimborsati dal SSN e delle indagini diagnostiche e di follow-up eseguite in strutture esterne al SSN. Questi limiti sono in parte superabili impiegando **i database della Medicina Generale che, invece, registrano tutte le prescrizioni (di farmaci e di esami) eseguite dal MMG, a prescindere dalla modalità di erogazione delle stesse**.



Lo studio

Partendo dalle differenze sopra descritte, la SIMG ha partecipato a uno studio promosso dall'Agenzia Sanitaria della Toscana e realizzato in collaborazione con Università e enti di ricerca nazionali e internazionali. **Lo studio era volto a confrontare i risultati**

sull'aderenza agli standard di cura ottenuti tramite l'impiego di database amministrative, oppure dei database della Medicina Generale (Health Search database). Le patologie croniche oggetto dello studio sono state: il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione e le malattie ischemiche del cuore.

Al fine di identificare i soggetti affetti da queste patologie, sono stati applicati algoritmi sia ai database amministrativi, sia ai dati di 25 MMG di 5 diverse Regioni italiane. Partendo da una popolazione di 32.688 soggetti, 12.673 risultavano affetti da almeno una delle patologie in esame. Confrontando i risultati derivanti dall'impiego delle due fonti di dati, è emerso che **i dati della Medicina Generale, rispetto a quelli dei flussi amministrativi, consentivano di intercettare +40% dei pazienti affetti da diabete, +42% di quelli affetti da ipertensione e +104% di quelli affetti da malattie ischemiche del cuore**.

Su queste popolazioni di paziente sono stati calcolati 18 indicatori di qualità delle cure, individuati sulla base delle più autorevoli linee guida internazionali: nello specifico 5 indicatori erano relativi alle terapie farmacologiche e 13 riguardavano le indagini di follow-up. Per tutti gli indicatori sono state eseguite analisi di concordanza tra i risultati ottenuti dai flussi amministrativi e dai dati della Medicina Generale. Tali analisi hanno evidenziato una buona concordanza di risultati per gli indicatori relativi alle terapie farmacologiche. Per gli indicatori sulle indagini di follow-up è emersa un'elevata

concordanza dei risultati derivanti dalle due fonti di dati per il controllo della microalbuminuria, una buona concordanza per il controllo di emoglobina glicata, profilo lipidico e creatinina; al contrario, è emersa una più bassa concordanza per l'esecuzione di ECG e, ancor più bassa per l'esecuzione del controllo oculare.

La valutazione di tutti questi indicatori delle cure è risultata più completa quando effettuata con i dati della Medicina Generale, che consentivano un incremento di tutti gli indicatori analizzati: da un +15% per indicatori delle terapie e dell'esame oculare, fino a un +50% per l'esecuzione di ECG.

Pertanto, lo studio ha dimostrato che l'impiego di database amministrativi tende a sottostimare gli indicatori sugli standard di cura, soprattutto per ciò che riguarda le indagini di follow-up; ciò avviene per diverse ragioni sia di carattere organizzativo (es. mancanza di un laboratorio convenzionato SSN nelle vicinanze della residenza del paziente), sia legate alla mancata registrazione di alcuni dati.

Sulla base dei risultati dello studio gli autori hanno concluso che i database amministrativi, se da un lato rappresentano una valida fonte per stimare gli indicatori degli standard di cura, soprattutto quando questi riguardano farmaci o esami condotti di routine (es. annualmente), dall'altro tendono a sottostimare tali indicatori quando si vuole fotografare indagini più specifiche e meno routinarie (es. esame oculare o ECG). A tale proposito, l'impiego combinato di questi dati con quelli derivanti dalla Medicina Generale consentirebbe di correggere alcuni errori di valutazione di tali indicatori. Inoltre, la possibilità di linkare i dati delle banche dati amministrative con quelli della Medicina Generale permetterebbe di migliorare l'identificazione dei pazienti affetti da patologie croniche. In mancanza di un linkage diretto tra le due fonti di dati, sarebbe comunque auspicabile commentare sempre i risultati derivanti dai database amministrativi alla luce delle evidenze di altri fonti di dati e in particolare di quelle della Medicina Generale.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Questo studio mette in luce l'importanza di una fonte di dati quali Health Search Database per il monitoraggio routinario degli standard di cura, soprattutto quando si deve indagare il problema della cronicità gestito in larga parte dal MMG. Le evidenze emerse da questa analisi mettono in guardia dall'impiego di una sola fonte di dati, quali i flussi sanitari amministrativi, come unica base per prendere decisioni di politica sanitaria. Tali dati, seppure di estrema importanza per le istituzioni sanitarie e per il mondo scientifico, dovrebbero sempre essere accompagnati da una lettura parallela sui dati propri della Medicina Generale, oppure, quando possibile, da un linkage diretto con i dati della cartella clinica dei MMG. Infatti, **solo strumenti come Health Search database consentono una fotografia accurata del bisogno assistenziali dei pazienti cronici, nonché delle modalità con cui essi sono gestiti dal MMG e di conseguenza, delle risorse sanitarie di cui necessitano.**

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

www.oecd.org

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 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.

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

800 949 502

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



My SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

IL MONDO SIMG IN UNA APP



I soci SIMG accedono
a informazioni
e contenuti
professionali **esclusivi**



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



Update su ezetimibe: il beneficio clinico nelle diverse tipologie di pazienti a rischio cardiovascolare

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

Introduzione

Il controllo dell'ipercolesterolemia rappresenta uno degli interventi che consentono di influire in misura più consistente sull'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) avversi nella popolazione generale (infarto miocardico acuto, ictus ischemico, morte cardiaca improvvisa). Pur riconoscendo l'importanza di uno stile di vita sano e corretto, la terapia farmacologica è senza dubbio quella che ha consentito di intervenire in maniera significativa sui livelli di colesterolo e, quindi, sui livelli di rischio CV. La prima grande opportunità di dimostrare l'effetto della terapia farmacologica nella prevenzione CV è stata offerta dalle statine, farmaci che agiscono inibendo la sintesi epatica del colesterolo e che consentono di diminuire il colesterolo LDL (C-LDL) in misura diversa in funzione della molecola utilizzata e in modo dose-dipendente. I loro effetti in termini di riduzione del rischio CV hanno portato a indicarne l'utilizzo sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria. Tuttavia, una percentuale significativa di pazienti trattati con le statine non riesce a raggiungere i target raccomandati di C-LDL anche in seguito alla somministrazione di dosi elevate. La principale ragione è che la riduzione ottenibile raddoppiando le dosi del farmaco è modesta. Si parla a tale proposito della "regola del 6": il massimo effetto ipocolesterolemizzante delle statine viene infatti ottenuto con la dose iniziale, dopodiché a ogni raddoppio di dose del farmaco corrisponde una ulteriore diminuzione del C-LDL solo del 6%¹. A ciò si aggiunge il fatto che l'utilizzo di dosaggi elevati di statine si accompagna a un maggior rischio di effetti indesiderati a livello epatico

e muscolare, limitando perciò l'impiego di alti dosaggi. La disponibilità di un farmaco da impiegare in associazione alle statine, evitando quindi l'aumento del dosaggio, o in loro alternativa quando queste non siano utilizzabili, rappresenta una possibilità offerta da ezetimibe, molecola che agisce riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo con un meccanismo completamente diverso dalle statine (Fig. 1).

Il diverso meccanismo d'azione della statina

e di ezetimibe rende i due farmaci complementari nel ridurre i livelli di C-LDL e rappresenta il razionale per un loro impiego in associazione nel trattamento dell'ipercolesterolemia, a maggior ragione se si considera che la terapia con statine si accompagna a un incremento dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale³ che viene, quindi, contrastato da ezetimibe.

In termini di efficacia, ezetimibe impiegato da solo consente di ottenere una riduzione

FIGURA 1.

Effetto complementare dell'associazione ezetimibe/statine sull'omeostasi del colesterolo (da Bays, 2008, mod.)².

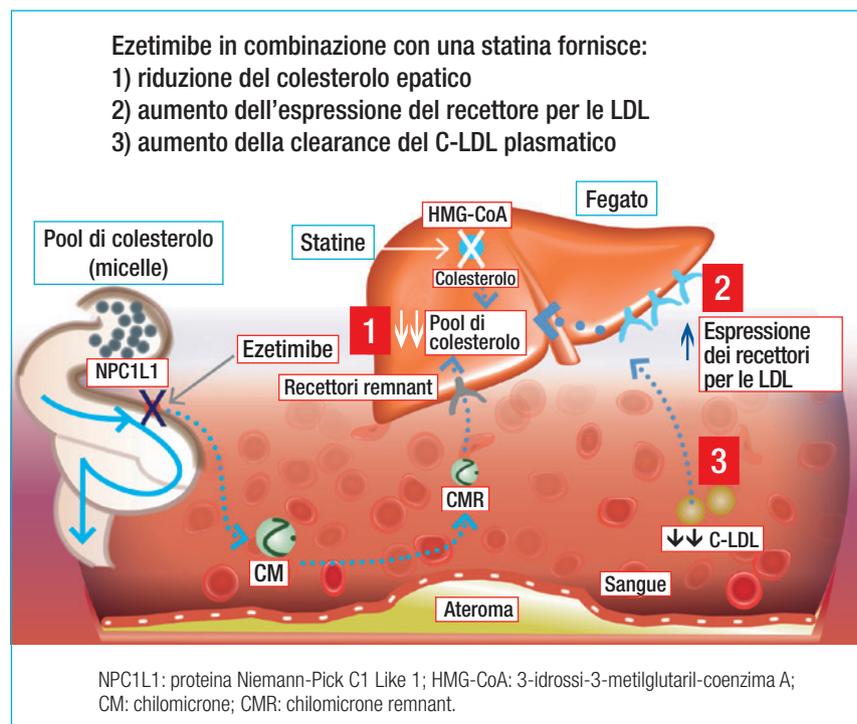


TABELLA 1.

Efficacia di ezetimibe in associazione con simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina rispetto al raddoppio delle dosi di statina nel miglioramento dei parametri lipidici (da Averna et al., 2010; Stein et al., 2004; Bays et al., 2011, mod.)⁵⁻⁷.

Variazione rispetto al basale	SIMVASTATINA ⁵		ATORVASTATINA ⁶		ROSUVASTATINA ⁷	
	Raddoppio dose statina	Associazione	Raddoppio dose statina	Associazione	Raddoppio dose statina	Associazione
Riduzione C-LDL	-12%	-27%	-8,6%	-22,8%	-5,7%	-21%
% pazienti a target	+25%	+73%	+7%	+22%	+30,9%	+59,4%
Riduzione colesterolo totale	-7,5%	-16,9%	-6,1%	-17,3%	-3,9%	-12,6%
Variazione C-HDL	-1%	+2%	+1,3%	+2,1%	+1,7%	-0,5%
Variazione trigliceridi	+6%	+1%	-3,9%	-9,3%	-3,2%	-6,3%
Apolipoproteina B	-	-	-15,2%*	-25,8%*	-4,4%	-13,8%

* Dato rilevato dopo 14 settimane di terapia.

del 15-22% del C-LDL in pazienti ipercolesterolemici, mentre il suo impiego in aggiunta alle statine permette di conseguire un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo del 15-20% rispetto alle sole statine⁴.

Efficacia della terapia di associazione ezetimibe/statine

Molti studi clinici hanno documentato l'efficacia della terapia di associazione di ezetimibe con diverse statine. Tutti i risultati hanno dimostrato come sia più vantaggioso ricorrere alla terapia di combinazione, piuttosto che raddoppiare la dose iniziale di statina, per aiutare i pazienti nel raggiungimento dei target e nel miglioramento di tutti i parametri lipidici considerati (Tab. I)⁵⁻⁷.

Il vantaggio dell'associazione nel paziente diabetico

La possibilità di offrire a un maggior numero di pazienti l'opportunità di raggiungere il target terapeutico è particolarmente importante per i soggetti che presentano condizioni cliniche che ne aumentano sensibilmente il rischio CV. È questo il caso dei pazienti diabetici, piuttosto che dei pazienti con cardiopatia coronarica, con malattia renale cronica o anziani. È noto, ad esempio, come il diabete tipo 2 sia associato a un aumento da 2 a 4 volte del rischio di malattia coronari-

ca rispetto alla popolazione non diabetica e come il livello del C-LDL rappresenti il più importante fattore predittivo di rischio CV in questa patologia. Il vantaggio che può essere conseguito nei pazienti diabetici in termini di miglioramento del profilo lipidico grazie all'impiego di ezetimibe in associazione a una statina rispetto alla monoterapia con statine è giustificato anche dal fatto che nel diabetico si assiste a una maggiore espressione delle proteina *Niemann-Pick C1 Like 1*, responsabile dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, con conseguente aumento dell'uptake di quest'ultimo. Una conferma dell'utilità di ezetimibe nei diabetici emerge da un'analisi post hoc di 27 studi clinici randomizzati⁸, che documenta come la combinazione ezetimibe/statina sia più efficace della sola statina nel migliorare i livelli di C-LDL, di colesterolo totale, del colesterolo HDL (C-HDL), dei trigliceridi, del colesterolo non HDL, dell'apolipoproteina B e della PCR (proteina C reattiva) ad alta sensibilità. Nei pazienti con diabete, la terapia di associazione ha determinato una riduzione del C-LDL significativamente superiore a quella registrata nella popolazione non diabetica, con una diminuzione del 17,4% nei diabetici, rispetto al 14,9% nei non diabetici. Un ulteriore vantaggio della terapia di associazione nei pazienti diabetici, rispetto ai non diabetici, è dimostrabile anche per quanto riguarda gli effetti sul colesterolo non HDL (-15% vs -13,6%) e sul colesterolo totale (-11

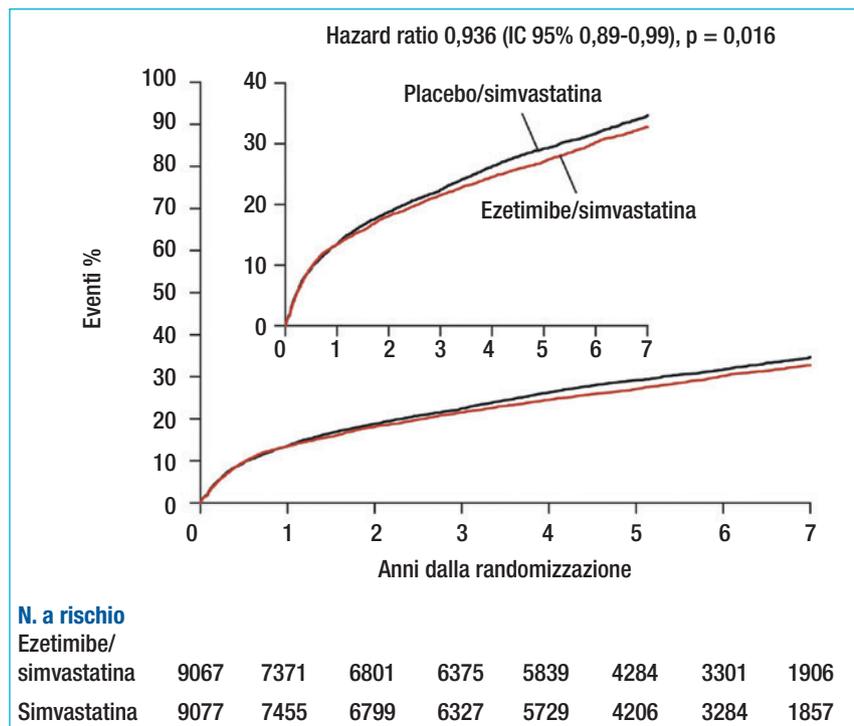
vs -10,2%). Il profilo di sicurezza dei due schemi di trattamento è risultato simile in entrambi i gruppi di pazienti.

Le evidenze dallo studio IMPROVE-IT

Se negli anni la terapia con statine ha dimostrato che la diminuzione dei livelli di colesterolo si traduceva in un vantaggio anche in termini di riduzione del rischio CV, per ben 28 anni dall'approvazione della prima statina nel 1987 non è stato possibile dimostrare altrettanto con qualsiasi altro farmaco ipolipemizzante, impiegato in aggiunta alla terapia con statine⁹. Le cose sono cambiate nel 2015 con la pubblicazione dello studio IMPROVE-IT, che ha consentito di dimostrare come ezetimibe fosse in grado di ridurre in misura significativa gli eventi CV in pazienti con sindrome coronarica acuta. Il trial, randomizzato in doppio cieco, è stato condotto in 18144 pazienti ricoverati per una sindrome coronarica acuta¹⁰. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 40 mg di simvastatina e 10 mg di ezetimibe o 40 mg di simvastatina e placebo. L'endpoint primario composito era rappresentato dalla comparsa del primo evento di infarto miocardico non fatale, angina instabile documentata per la quale si era reso necessario un ricovero, procedura di rivascolarizzazione effettuata dopo almeno 30 giorni dalla randomizzazione o ictus non fatale nel corso dei 6 anni di follow-up. A parte l'ovvia maggior

FIGURA 2.

Curve di Kaplan-Meier relative all'endpoint primario di efficacia (da Cannon et al., 2015, mod.)¹⁰.



riduzione del C-LDL garantita dall'aggiunta di ezetimibe a simvastatina (livello medio di C-LDL 53,7 mg/dl rispetto a 69,5 mg/dl), il dato più evidente è stato sicuramente la riduzione di eventi CV dovuta alla terapia di associazione. La loro incidenza infatti è

risultata del 32,7% nel gruppo trattato con ezetimibe/simvastatina e del 34,7% in quello in terapia con placebo/simvastatina, con una differenza statisticamente significativa (Fig. 2).

IMPROVE-IT è stato il primo studio finalizza-

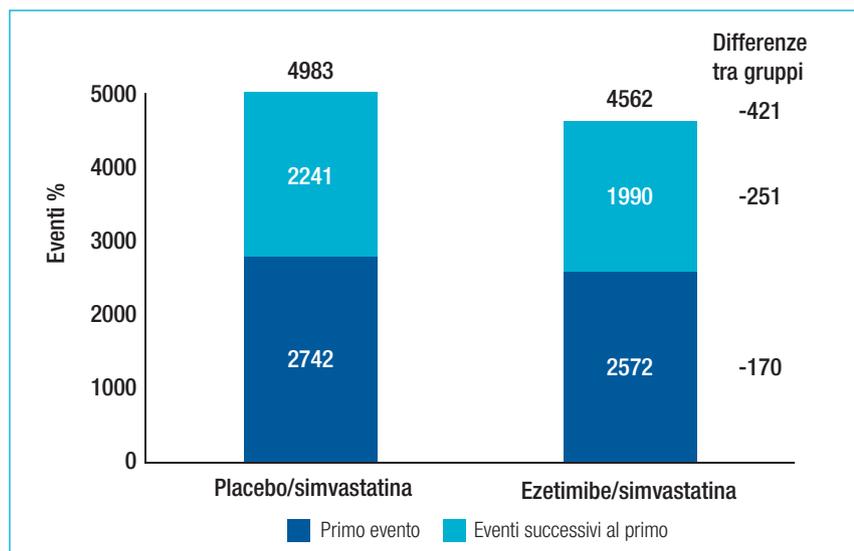
to a raggiungere per protocollo target prefissati di C-LDL mediante la titolazione della statina utilizzata. Rispetto agli studi condotti fino a quel momento, IMPROVE-IT dimostra che la riduzione del C-LDL al di sotto del target consigliato dalle linee guida europee (70 mg/dl) consente un'ulteriore riduzione dell'incidenza di eventi avversi CV¹¹.

Una recente sottoanalisi dello stesso studio ha inoltre dimostrato l'efficacia della terapia di associazione anche in termini di riduzione del numero totale di eventi CV e non solo del primo evento¹². Infatti, nei pazienti in terapia con ezetimibe/simvastatina il numero totale di eventi era ridotto del 9% rispetto ai pazienti in terapia con placebo/simvastatina (Fig. 3)¹². Questi dati supportano i benefici della prosecuzione della terapia di associazione anche dopo un primo evento CV per la prevenzione di successive recidive.

Una razionalizzazione dell'utilizzo di ezetimibe in prevenzione secondaria può probabilmente basarsi su una migliore stratificazione dei pazienti che consenta di individuare quelli che possono maggiormente giovare dell'aggiunta di ezetimibe. Un'indicazione in questo senso viene da una sottoanalisi dello studio IMPROVE-IT, recentemente pubblicata, che ha dimostrato come il beneficio dell'ulteriore riduzione dei valori del C-LDL con l'aggiunta di ezetimibe sia proporzionale al livello di rischio del paziente trattato¹³. In questa analisi il rischio è stato valutato mediante il TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) RISK SCORE per la prevenzione secondaria (TRS 2°P). Dei 18144 pazienti randomizzati nello studio IMPROVE-IT, ne sono stati analizzati 17717 suddivisi in tre livelli di rischio: alto, intermedio e basso. I risultati hanno dimostrato che, grazie alla terapia di associazione con ezetimibe, i pazienti ad alto rischio avevano una riduzione del rischio assoluto di un primo evento CV a 7 anni del 6,3%, con un numero di pazienti da trattare (NNT) di 16. I pazienti a rischio intermedio, invece, hanno mostrato una riduzione assoluta del rischio pari al 2,2%, mentre nei pazienti a basso rischio non sono emersi particolari vantaggi. Questi dati dimostrano, quindi, che la terapia di associazione offre un maggiore beneficio in termini di prevenzione CV soprattutto nei pazienti ad alto rischio.

FIGURA 3.

Primo evento, eventi successivi al primo ed eventi CV totali di endpoint primario durante il follow-up per gruppo di randomizzazione (da Murphy et al., 2016, mod.)¹².



Beneficio di ezetimibe nei pazienti nefropatici

Un'altra popolazione in cui si è dimostrata l'utilità di ezetimibe è quella dei pazienti nefropatici. Che le malattie renali croniche comportassero un aumento del rischio di eventi CV è fatto noto da tempo, ma i pazienti nefropatici erano usualmente esclusi dai grandi studi di intervento. Pertanto, non è mai risultato chiaro se anche questi soggetti, al pari di quelli senza malattie renali, beneficiassero della terapia con statine. D'altra parte, la patologia CV nell'insufficienza renale avanzata si caratterizza più per la morte improvvisa (da squilibrio elettrolitico?) o per scompenso cardiaco che per le tipiche manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi, quali principalmente l'infarto del miocardio. In più, nell'insufficienza renale, la colesterolemia non appare così strettamente associata alla patologia CV, come di consueto. È stato anche supposto che l'aterosclerosi nella malattia renale cronica abbia caratteristiche proprie (ad es. una più precoce presenza di lesioni calcifiche e di lesioni occlusive) e riconosca fattori di rischio diversi da quelli tradizionali. Dall'analisi dei grandi studi di intervento era comunque emersa la possibilità di un effetto positivo delle statine sulle malattie CV nei nefropatici, seppure limitata a pazienti con un difetto di filtrazione glomerulare non ancora evoluto in insufficienza renale conclamata. La conferma dell'effetto protettivo nella malattia renale cronica poteva venire però solo da studi condotti specificamente in pazienti nefropatici, studi che sono stati effettivamente condotti, ma con risultati inizialmente deludenti¹⁶.

A tal proposito, la conferma della possibilità di ottenere, grazie all'associazione con ezetimibe, una riduzione degli eventi CV maggiori anche nei pazienti nefropatici è giunta dallo studio SHARP, randomizzato, in doppio cieco in cui sono stati reclutati 9270 pazienti con malattia renale cronica in stadio avanzato, di cui 3023 in trattamento dialitico¹⁴. Si tratta di un dato importante anche in considerazione del fatto che, in particolare nei pazienti con danno renale più avanzato (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), i dati disponibili ponevano in dubbio la possibilità che la terapia ipocolesterolemizzante con le sole

statine fosse in grado di conservare la sua efficacia. I pazienti, che non avevano una storia clinica di infarto miocardico o di procedure di rivascolarizzazione, sono stati randomizzati a ricevere l'associazione ezetimibe/simvastatina 10 mg/20 mg o placebo. Endpoint primario dello studio era il verificarsi di un primo evento CV maggiore (infarto miocardico non fatale o morte coronarica, decesso per ictus ischemico o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione arteriosa). Durante i 4,9 anni di follow-up, nei 4650 pazienti assegnati al trattamento attivo si è registrata una riduzione del C-LDL di 0,85 mmol/L (circa 33 mg/dl) rispetto al gruppo di controllo; il miglioramento del profilo lipidico si è accompagnato a una riduzione del 17% di eventi CV maggiori (526 [11,3%] nel gruppo ezetimibe/simvastatina vs 619 [13,4%] nel gruppo di controllo), con un rischio relativo pari a 0,87 (Fig. 4)¹⁴. Si è registrata anche una significativa riduzione degli ictus non emorragici (RR 0,75) e delle procedure di rivascolarizzazione (RR 0,79), mentre la riduzione di infarti non fatali e di decessi per coronaropatia non ha raggiunto la significatività statistica. Lo studio ha fornito anche risultati interessanti relativamente al profilo di tollerabilità

della terapia: il rischio di miopatia è risultato di 2 per 10.000 pazienti nel gruppo che riceveva il trattamento attivo, mentre non emergevano differenze relativamente a un possibile eccesso di rischio di epatiti, calcolosi colecistica o tumori.

Efficacia e sicurezza di ezetimibe in associazione nel paziente anziano

Un'altra popolazione in cui si ricorre alla terapia ipolipemizzante è rappresentata dagli anziani. Anche in questo caso ezetimibe si è rivelato efficace e sicuro come emerge dallo studio ZETELD, condotto in 1053 pazienti di età superiore ai 65 anni ipercolesterolemici, a elevato rischio CV, nei quali ezetimibe era stato aggiunto ad atorvastatina in alternativa al raddoppio della dose di quest'ultima¹⁵. Dopo 6 settimane di terapia i pazienti trattati con ezetimibe/atorvastatina avevano presentato una maggior riduzione del C-LDL rispetto ai soggetti in cui era stata raddoppiata la dose di statina (-27% vs -13%). La differenza a favore dell'associazione ezetimibe/atorvastatina si è mantenuta anche a 12 settimane (-23% vs -18%). Un numero significativamente maggiore di pazienti

FIGURA 4.

Effetti dell'associazione ezetimibe/simvastatina rispetto al placebo sui principali eventi aterosclerotici (da Baigent et al., 2011, mod.)¹⁴.

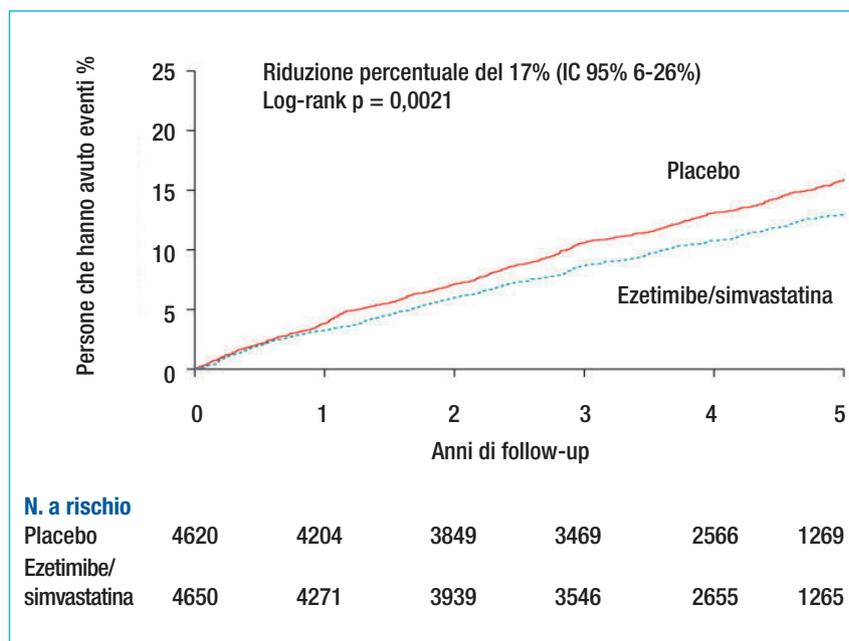
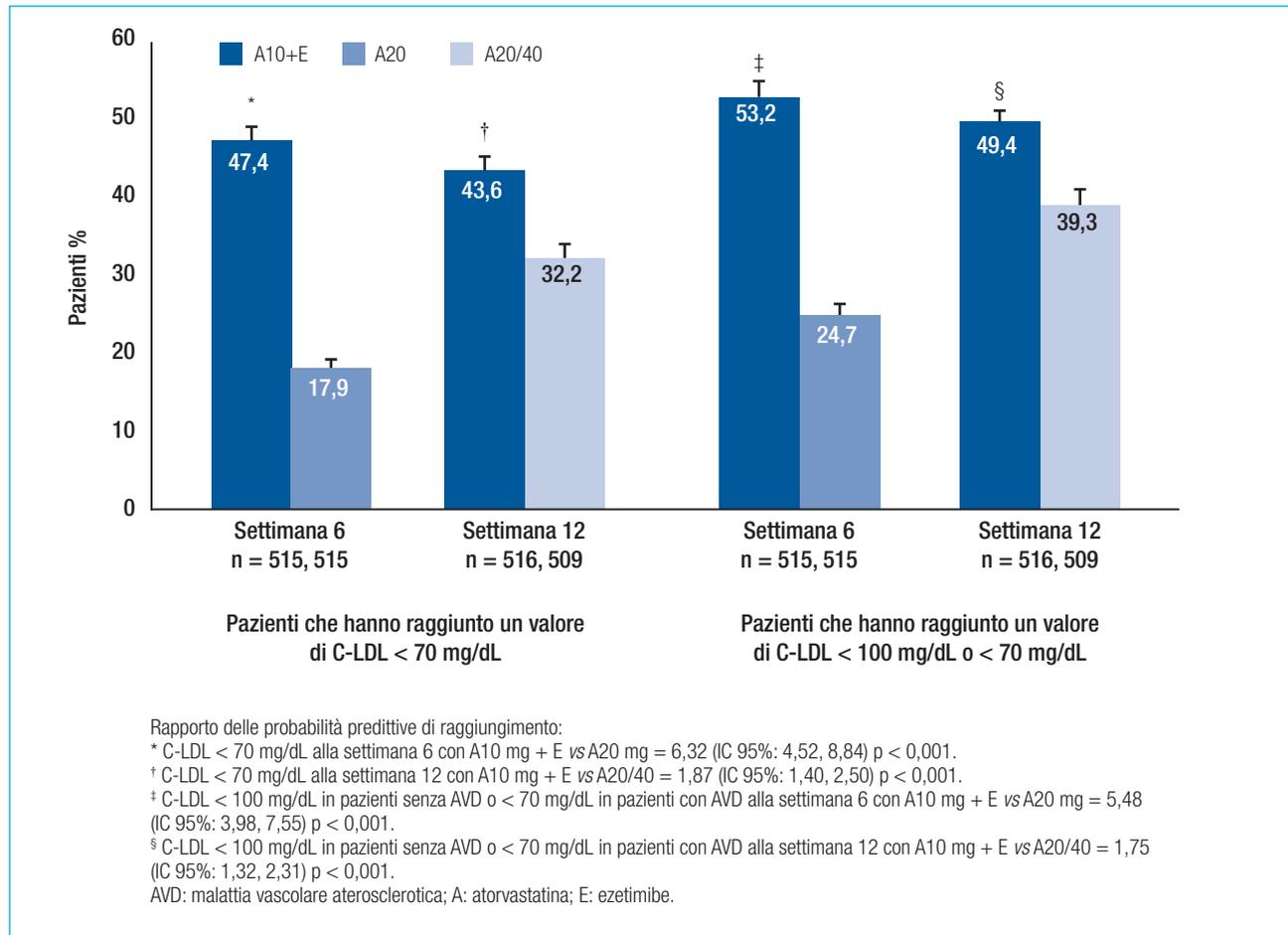


FIGURA 5.

Percentuale di pazienti che raggiungono livelli di C-LDL prespecificati alle settimane 6 e 12 (da Zieve et al., 2010, mod.)¹⁵.



aveva raggiunto i livelli target prefissati di C-LDL (Fig. 5) e l'intero profilo lipidico appariva controllato in maniera significativamente superiore dall'associazione ezetimibe/atorvastatina. Entrambi i trattamenti risultavano ben tollerati e presentavano un profilo di sicurezza simile.

Conclusione

Un dato comune che emerge dall'analisi dei diversi studi è la conferma della possibilità di ottenere un'ulteriore riduzione e un miglior controllo dei livelli di C-LDL grazie all'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine. Ciò si traduce non solo nella possibilità che un numero maggiore di pazienti possa raggiungere i target di colesterolo raccomandati dalle linee guida, ma anche in un vantaggio in termini di riduzione degli eventi CV. Ezetimibe è il primo farmaco non-statinico ad aver dimostrato, in asso-

ciazione alle statine stesse, la capacità di incidere sul rischio CV. Questa particolare caratteristica emerge in modo inequivocabile dallo studio IMPROVE-IT, che dimostra come l'ulteriore riduzione del C-LDL, ottenuta con l'aggiunta di ezetimibe, conferisca un beneficio clinico aggiuntivo e clinicamente rilevante. Tutto questo si traduce in un miglioramento della prognosi clinica per tutti i pazienti, inclusi quelli appartenenti a categorie particolari come i nefropatici, i diabetici, i pazienti con sindrome coronarica acuta e gli anziani.

Bibliografia

- Leitersdorf E. *Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management.* Eur Heart J Suppl 2001;3(Suppl E):E17-23.
- Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. *Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond.* Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:447-70.

- Toth PP, Catapano S, Tomassini JE, et al. *Update on the efficacy and safety of combination ezetimibe plus statin therapy.* Clin Lipidol 2010;5:655-84.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- Averna M, Zaninelli A, Le Grazie C, et al. *Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus simvastatin 40 mg in coronary heart disease patients.* J Clin Lipidol 2010;4:272-8.
- Stein E, Stender S, Mata P, et al. *Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin.* Am Heart J 2004;148:447-55.
- Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. *Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study).* Am J Cardiol 2011;108:523-30.

- ⁸ Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. *Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials.* Diabetes Obes Metab 2011;13:615-28.
- ⁹ Schwartz GG. *Who should receive ezetimibe?* J Am Coll Cardiol 2017;69:922-3.
- ¹⁰ Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2015;372:2387-97.
- ¹¹ *Cardiologia Ambulatoriale* 2017;25(3):155-243.
- ¹² Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. *Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial.* J Am Coll Cardiol 2016;67:353-61.
- ¹³ Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. *Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention.* J Am Coll Cardiol 2017;69:911-21.
- ¹⁴ Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2011;377:2181-92.
- ¹⁵ Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. *Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study).* Am J Cardiol 2010;105:656-63.
- ¹⁶ Sommariva D. *Terapia combinata con simvastatina e ezetimibe: lo studio SHARP.* www.sisa.it.

Automedicazione per il controllo del dolore: quando “il fai da te” può essere appropriato?

Ovidio Brignoli ¹, Pierangelo Lora Aprile ²

¹ Vice presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie; ² Segretario scientifico Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Automedicazione nel controllo del dolore

Il dolore è una esperienza soggettiva, individuale e difficilmente condivisibile. La IASP (*International Association for the Study of Pain*) lo definisce “*un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata o meno a danno tessutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di un simile danno*”. È il risultato di una serie di interazioni complesse (sistema nervoso, risposte metaboliche, immunologiche ecc.), modulato da diversi fattori (ambientali, culturali, fisici, affettivi ecc.), in grado di generare caratteristiche specifiche per ogni individuo. Il dolore è riscontrabile in diverse situazioni cliniche, rappresentando una delle manifestazioni più importanti di alcune malattie. Inoltre, tra i sintomi, è quello che mina maggiormente la qualità di vita del paziente sia dal punto di vista fisico che da quello psicologico. Questa dimensione di sofferenza rende evidente la presenza nel quotidiano di un universo di persone che soffrono di dolore e hanno necessità di controllarlo, spesso in modo indipendente dalla malattia che l’ha provocato.

Il dolore è tra le condizioni più comuni che devono essere affrontate nella pratica clinica quotidiana e il medico non può mai sottovalutare un sintomo che ha un forte impatto sul benessere biologico, psicologico, sociale ed economico del paziente ¹.

Il setting più appropriato per una prima risposta al cittadino con problemi di dolore è quello delle cure primarie: la maggior parte dei pazienti che necessitano di cure antalgiche dovrebbe essere gestita dal medico di medicina generale (MMG). Dai dati di alcune ricerche italiane condotte nell’ambito della

Medicina Generale (MG) si rileva che quasi il 90% dei problemi correlati al dolore che portano a consultare il medico sono riconducibili a tre cluster: malattie del sistema osteo-muscolare (ICDIX: 710-739); sintomi e stati morbosi mal definiti (ICDIX: 780-799); traumatismi (ICDIX: 800-999). In più del 50% dei casi la durata del dolore, riferita dal paziente al primo accesso, è inferiore a 30 giorni (nel 24,8% dei casi < 1 settimana). Al primo accesso nell’ambulatorio del medico in oltre due terzi dei pazienti viene prescritto un solo farmaco (75% farmaci antinfiammatori non steroidei – FANS – e 7,4% paracetamolo o sue associazioni), mentre nell’8,4% vengono prescritti due o più farmaci ^{2,3}.

Il sintomo dolore è particolarmente frequente nelle cosiddette “prestazioni non differibili”, condizioni che inducono a consultare il MMG al di fuori della sua attività programmata e che talvolta richiedono un intervento diagnostico-terapeutico.

Le cause che portano il paziente al consulto del medico sono molteplici ⁴, ma quelle che lo inducono a richiedere una visita “fuori programma” sono molto spesso le cause associate a dolore. In questi casi il dolore è in gran parte causato da condizioni cliniche che presentano uno stato infiammatorio correlato. Ne sono un esempio i casi di otite, sinusite, laringite, faringite, mal di denti, dolori muscolari, cervicalgia ecc.

In un ambulatorio di MG oltre il 60% dei malati con dolore acuto riceve una prescrizione di FANS e il 5,9% di paracetamolo.

Nella maggioranza dei disturbi non differibili il dolore non presenta particolari difficoltà diagnostiche ma richiede la massima attenzione nell’impostazione del trattamento. Infatti, anche se la componente infiam-

matoria è spesso rilevabile, la presenza di comorbidità o di patologie per le quali i farmaci antinfiammatori sono controindicati non rendono possibile l’utilizzo di un FANS alla posologia ritenuta efficace.

In sintesi i disturbi non differibili costituiscono per il MMG un sensibile aggravio del suo lavoro. Data la loro frequente correlazione con il dolore acuto infiammatorio, sarebbe auspicabile che il paziente, opportunamente educato, ricorresse ai farmaci di automedicazione come forma responsabile di autogestione. Tuttavia, a prescindere dalla inappropriata abitudine all’autoprescrizione, di cui già si è discusso, alcuni farmaci di automedicazione acquistabili senza ricetta medica, detti anche OTC (Over The Counter) o SOP (Senza Obbligo Prescrittivo), possono essere “pericolosi” in alcune persone, per la eventuale interazione con i farmaci assunti in modo continuativo per altre patologie.

È necessario quindi chiarire quali sono i confini entro i quali al paziente può essere concesso di automedicarsi con i farmaci OTC e SOP e quali sono i rischi della assunzione non controllata dal medico degli stessi farmaci qualora ricorrano particolari condizioni cliniche.

Automedicazione nel dolore acuto - ricorrente - cronico

Il dolore acuto è finalizzato ad allertare il corpo sulla presenza di stimoli pericolosi o potenzialmente tali nell’ambiente o nell’organismo stesso. È quindi un dolore utile, che prima di essere affrontato e trattato va capito, interpretato e inserito nel corretto nesso eziopatogenetico al fine di individuare la terapia della patologia causale il più possibile adeguata.

In MG questo tipo di dolore è molto frequente. Si può infatti stimare che i pazienti affetti all'ambulatorio di un MMG (Fig. 1) siano per il 60% malati cronici noti, il 15% individui con patologia acuta (nei quali il dolore è quasi sempre presente), il 15% individui con sintomi poco definiti (cosiddetti MUS, *medically unexplained symptoms*, difficilmente ascrivibili a una specifica patologia, ma in cui il dolore è il sintomo riferito prevalente) e il restante 10% individui con altre necessità e bisogni (fra cui la prevenzione).

Nel complesso il 30% dei pazienti che giungono all'osservazione del MMG presentano un dolore acuto.

In una ricerca condotta nel 2004 nell'ambito della MG, su 361 pazienti⁵, accanto al 7% di dolore da cancro, emerge il 93% di casi con dolore non oncologico, in grande maggioranza legato all'apparato osteomuscolare (Fig. 1). Un'altra indagine⁴ su oltre 5.000 pazienti di 95 MMG di 14 regioni italiane ha evidenziato che più del 50% dei casi presenta dolore che non dura da più

di un mese e solo il 18% presenta dolore di durata superiore a 180 giorni, mentre un paziente su 4 ha un dolore che dura meno di una settimana (Fig. 2).

L'automedicazione è proponibile nei pazienti con alcuni tipi di dolore acuto (dolore associato a infiammazione delle prime vie respiratorie, dolore associato a traumi), nel dolore ricorrente (ad es. cefalea, dolori mestruali) e in alcune forme di dolore cronico riacutizzato (dolore artrosico meccanico-strutturale).

Automedicazione: compiti del MMG

È compito del MMG educare il proprio assistito affinché possa gestire con appropriatezza il controllo del dolore associato ad alcune condizioni cliniche senza sconfinare nella autoprescrizione.

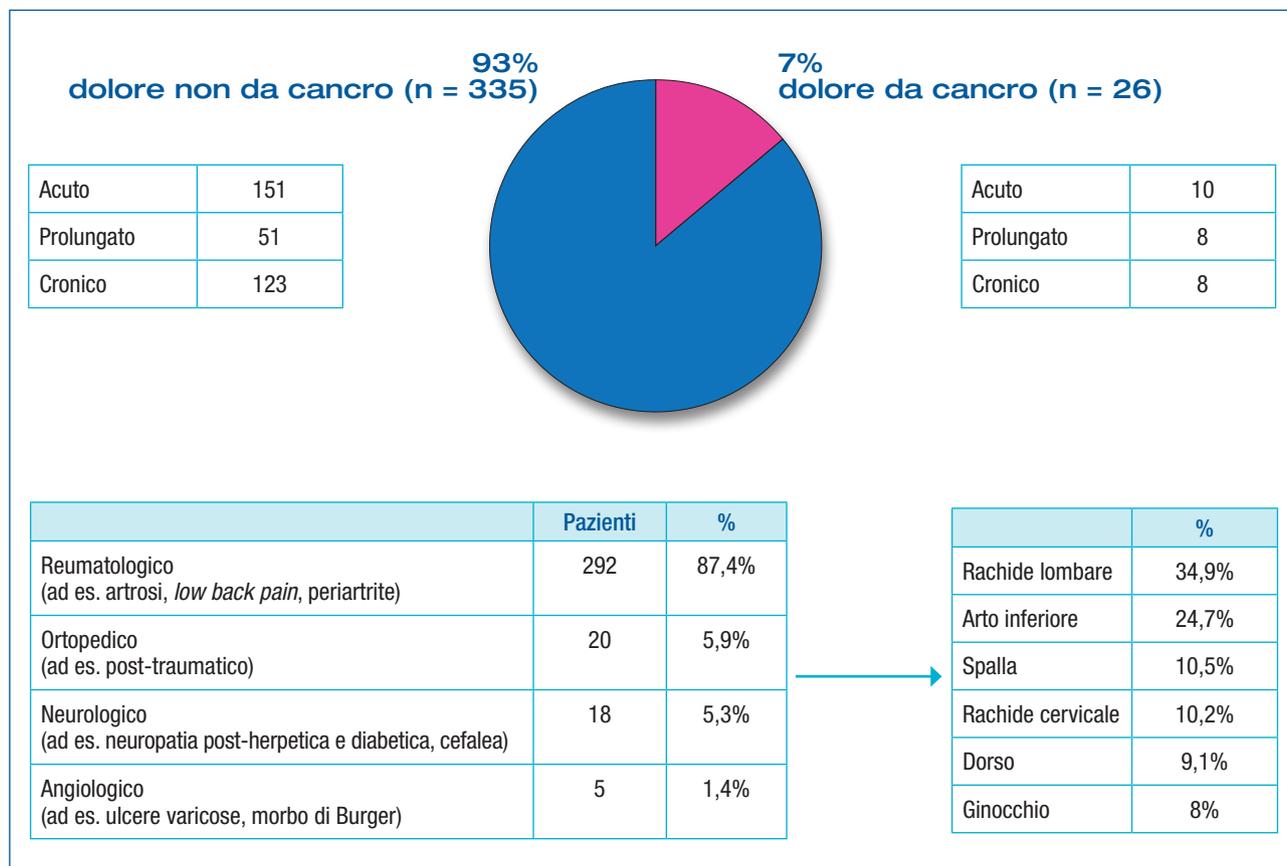
Il primo compito, infatti, è riconoscere i pazienti che fanno uso di farmaci per il controllo del dolore che per le loro caratte-

ristiche devono essere assunti sotto sorveglianza medica. Spesso i pazienti utilizzano i FANS a dosaggi terapeutici come analgesici, talvolta non seguendo quanto riportato nel foglietto illustrativo con riferimento ai dosaggi e al ritmo di somministrazione, il che significa che il farmaco può venire erroneamente assunto, con effetti indesiderati soprattutto sul sistema cardiovascolare (ipertensione), gastroenterico e renale. In una delle cartelle cliniche più utilizzate dagli MMG è presente una scheda che prevede, in un apposito campo, la segnalazione di farmaci assunti in precedenza.

Anche nei dolori muscolari (da contrattura) è frequente constatare l'utilizzo di miorelassanti, ad esempio la tiocolchicoside (disponibile sia come farmaco con obbligo di prescrizione che come medicinale OTC, ma unicamente in formulazioni topiche) associata a un FANS, a volte anche per via parenterale, senza considerazione per l'allarme lanciato dalla Agenzia del Farmaco sull'utilizzo di questo farmaco.

FIGURA 1.

Risultati di un'indagine sul dolore in MG (da Lamberts et al., 1984, mod.)⁶.

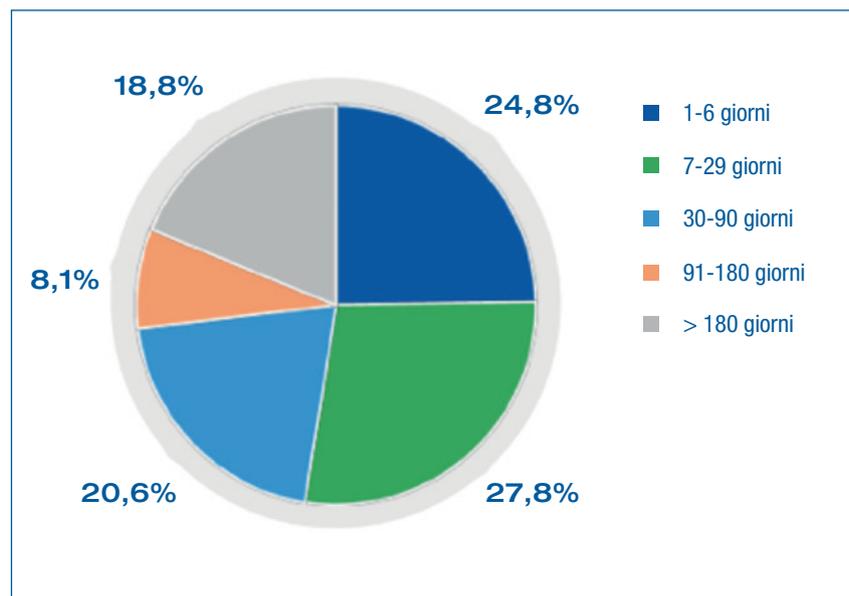


Un secondo compito è identificare il paziente affidabile che può essere educato alla automedicazione per alcune condizioni cliniche molto frequenti (dolore associato a flogosi delle alte vie respiratorie e piccoli traumi in cui non vi sia sospetto di lesioni tissutali che richiedono intervento). Sono soprattutto le “persone sane” quelle che potrebbero beneficiare della automedicazione senza accedere all’ambulatorio. È importante per questo spiegare che il dolore è di tipo infiammatorio per cui può essere controllato in modo eccellente con i farmaci OTC, associando un antinfiammatorio a bassa dose con un farmaco analgesico ad azione centrale come il paracetamolo (sempre come farmaco senza obbligo di ricetta), ottenendo una azione sinergica (cosiddetta terapia combinata). In commercio sono disponibili molti antinfiammatori OTC e il paracetamolo 500 mg (SOP). È comunque bene informare che l’automedicazione è un provvedimento breve che non può superare i giorni di trattamento indicati nel foglietto illustrativo e che oltre questo periodo, se il dolore persiste, è bene rivolgersi al medico.

Più problematica è l’educazione alla automedicazione nel paziente con patologie croniche e in politerapia. In questo caso anche i farmaci senza obbligo di ricetta possono essere controindicati. Nei pazienti a rischio cardiovascolare, ad esempio, l’assunzione continuativa in prevenzione secondaria di Aspirina a basse dosi controindica l’assunzione dei FANS comunemente utilizzati, poiché essi interferiscono con l’azione antitrombotica della Aspirina. Vi sono studi che hanno dimostrato che i dosaggi più alti di Aspirina conservano il profilo antitrombotico atteso⁷⁻⁹ e può essere consigliata per pochi giorni (se non vi sono particolari problemi gastrici) l’assunzione di Aspirina a dosi antinfiammatorie (300-350 mg) associata o meno al paracetamolo.

La cefalea è il dolore che più di ogni altro si presenta obbligando il paziente al ricorso farmacologico ed è stata oggetto dello studio SIMG METEOR¹⁰. In genere le persone con cefalea nota al medico (purtroppo la minoranza) hanno ricevuto istruzioni dettagliate sia per riconoscere la cefalea ricorrente (che si presenta con le medesime caratteristiche) sia, e soprattutto, per riconoscere le “red flag” che devono met-

FIGURA 2.
Durata del dolore al primo accesso dal MMG.



terla in allarme e indurla a consultare il medico. Il 60% delle persone con cefalea sceglie la automedicazione e l’operatore sanitario a cui chiede più frequentemente consiglio è il farmacista. Diventa molto rilevante, quindi, la collaborazione tra il medico e il farmacista, il quale ha il compito di consigliare in modo corretto i farmaci per la cefalea dispensabili senza prescrizione medica, favorire il ricorso alle cure mediche del paziente cefalalgico, educare il paziente a un corretto uso dei farmaci e al monitoraggio dell’andamento dei sintomi (diario della cefalea), riconoscere eventuali sintomi di allarme che richiedono nell’immediato le cure mediche, prevenire e identificare l’abuso di analgesici.

Un altro capitolo delicato per l’automedicazione è il dolore viscerale (toracico e addominale). In questi casi la necessità di identificare la possibile causa sottesa, potenzialmente anche grave, rende indispensabile il consulto medico.

Il dolore addominale ricorrente (ad es. nella sindrome del colon irritabile) non può essere distinto dal paziente da un dolore spia di patologie intra-addominali che richiedono interventi urgenti. Nel caso di patologie viscerali (diverticolite, colecistite, tumori ecc.), infatti, è frequente rilevare un “dolore riferito”, ovvero un dolore sentito in una area superficiale del tronco o dell’addome per un fenomeno percettivo

del dolore legato alla coniugazione anatomica della innervazione proveniente dai visceri e dalla parete addominale/toracica. Pertanto è sempre necessario il consulto del medico.

Da ultimo, ma non meno importante, è utile richiamare il rilevante contributo della farmacovigilanza nel campo degli effetti avversi dei farmaci OTC per il controllo del dolore. È da notare che le informazioni che supportano la sicurezza e l’efficacia derivano quasi esclusivamente dai trials clinici controllati e dai dati della farmacovigilanza. Ciascuno di tali approcci ha limiti e non può sempre prevedere i risultati che si otterranno in condizioni di non prescrizione. In assenza di prescrizione, c’è un minor controllo sull’uso delle medicine e quindi l’ampliamento della categoria dei farmaci da banco può aumentare la probabilità che il farmaco venga usato per patologie non indicate, dosi non previste, periodi non consigliati, in associazione ad altri farmaci e/o alimenti che ne modificano sicurezza ed efficacia. Per questo motivo i farmacisti potrebbero giocare un ruolo di primaria importanza e vi sono studi¹¹ che ad esempio lo dimostrano nei casi di richiesta di farmaci per la cefalea. Molti farmacisti hanno riferito di aver concentrato molta più attenzione da quel momento in poi sul problema cefalea, e che lo studio ha aumentato il loro rapporto relazionale

con i pazienti. Inoltre l'elevato numero di diari restituiti (82%) al farmacista, unitamente alla buona qualità dei dati raccolti, indica che tale studio è stato gradito dai pazienti stessi.

Conclusioni

L'autoprescrizione di farmaci da parte dei pazienti è un fenomeno non solo da scoraggiare ma anche da identificare, soprattutto nella terapia del dolore: molti pazienti assumono FANS a dosaggio terapeutico senza conoscerne le controindicazioni, le interazioni con la terapia continuativa e gli effetti indesiderati potenzialmente anche gravi.

L'autoprescrizione può avvenire anche con farmaci OTC/SOP se non si rispettano indicazioni, dosi, posologia. Un suggerimento è quello di segnalare il dato in cartella.

L'automedicazione, al contrario, è auspicabile se vengono osservate alcune regole vincolanti. È opportuno utilizzare farmaci OTC/SOP a dosaggio e posologia consigliate. Tali farmaci sono stati autorizzati perché in possesso di alcune caratteristiche: possiedono un profilo farmacologico di rischio favorevole; sono presenti sul mercato da un periodo di tempo tale e venduti in quantità tali da ritenersi sicuri in assenza di controindicazioni; sono indicati per patologie che non necessitano di uno stretto controllo medico. Per le persone "sane" è in genere sufficiente ricordare che innanzitutto vanno seguite le indicazioni del foglietto illustrativo e che per aumentare l'efficacia del tratta-

mento, trattandosi spesso di dolore acuto infiammatorio, può essere opportuno associare un antinfiammatorio al paracetamolo. È auspicabile invece che l'automedicazione venga discussa e autorizzata dal medico (anche come possibilità futura di trattare patologie molto frequenti come il dolore associato a flogosi acute delle vie aeree, piccoli traumatismi, riacutizzazioni di dolori osteo-articolari) nei pazienti con patologie croniche. Particolare attenzione deve essere riservata al problema delle interazioni tra farmaci (ad es. Aspirina, terapia anticoagulante ecc.).

Nel caso della cefalea è rilevante il contributo che può essere portato dal farmacista ai pazienti non noti al medico, mentre è essenziale una condivisione della autogestione dei farmaci prescritti dal medico nei pazienti noti, attraverso l'uso di strumenti validati come il diario della cefalea.

Nessun tipo di automedicazione è consigliabile per i pazienti con comorbilità importante o dolore viscerale in cui sono sempre opportune una visita medica per accertare la causa del dolore, una attenta valutazione clinica da parte del medico e una scelta razionale dei farmaci da somministrare.

Bibliografia

- 1 Schug SA, Goddard C. *Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain*. Ann Palliat Med 2014;3:263-75.
- 2 Trifirò G, Sessa E, Mazzaglia G, et al. *Tramadol prescribing pattern among Italian general practitioners: a population based study*.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;1:A397.

- 3 Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian pain research: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;3:7-14.
- 4 Piccoliori G, Pecchioli S, Lora Sessa E, et al. *Italian pain research: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3);7-14.
- 5 Lora Aprile P, Trifirò G, Mazzaglia G, et al. *Assessment of prolonged-release tramadol efficacy and safety in general medical practice: a prospective observational study*. Drug Safety 2004;27:12;944.
- 6 Lamberts H, Meads S, Wood M. *Classification of reasons why persons seek primary care: pilot study of a new system*. Public Health Rep 1984;99:597-605.
- 7 Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. BMJ 1994;308:81-106.
- 8 Patrono C. *The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin*. J Am Coll Cardio 2015;66:74-85.
- 9 Patrono C, Baigent C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart*. Circulation 2011;123:907-16.
- 10 Roncolato M, Brignoli O. *Migraine epidemiology therapy and economics: an outcome research*. European Neurology 2000;43:102-6.
- 11 Novelle R, et al. *Ibuprofen, aspirin, and paracetamol compared in a community study*. Pharm J 1987;238:561-4.