



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



2018
VOL. 25

Periodico bimestrale. Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art.1, comma 1, DCB PISA
Aut. Min. di Firenze n° 4387 del 12-05-94 - Aprile 2018 - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Direttore Editoriale

Alessandro Rossi

Direttore Scientifico

Giuseppe Ventriglia

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Via Del Sansovino 179 • 50142 Firenze

Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315

segreteria@simg.it

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Edizione

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacineditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacineditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Tel. 050 3130239 • acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager

Tel. 050 3130217 • mmori@pacineditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacineditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa



www.facebook.com/pacinimedica

www.pacinimedica.it

Scienze "Omiche"

Dal Progetto Genoma Umano al *third generation sequencing*: la nascita del *genome wide* e le sue ricadute nella pratica clinica

M. Collotta.....3

Twinkling Artifact

Gli artefatti: *Twinkling Artifact* (segno dello scintillio) o segno di Arlecchino

F. Fichera, I. Paolini, G. Fichera.....8

Virus Chikungunya

Febbre da virus Chikungunya: indicazioni per il medico di medicina generale

A. Crescenti10

Ecografia in Pillole

Ruolo dell'ecografia con mdc nella gestione delle lesioni focali epatiche

C. Telesca, A. Rossi, M. Quartini13

Iperensione Arteriosa

Applicabilità delle nuove linee guida americane per l'ipertensione arteriosa nel setting della Medicina Generale

A. Zanchè, M. Catanuso, A. Di Gregorio, A. Mazza, R. Minisola, M. Musto, P. Tasegian.....16

Sassolino

Qualità delle cure ... ed età del dottore

a cura di M. Musto, G. Pesolillo, A. Votino23

SPECIALITIES CORNER

Stress e Insonnia

C. Mencacci, G. Cerveri, L. Volonteri24

Farmaci di Automedicazione

Automedicazione e ruolo della Medicina Generale

O. Brignoli28

Mucolitici

Mucolitici e broncopneumopatia cronica ostruttiva

F. Blasi29

SPECIALITIES CORNER: Ipercolesterolemia

Nuove prospettive nella gestione dell'ipercolesterolemia: ezetimibe

F. Colivicchi.....32

Inserti Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

Rivista Società Italiana
di Medicina Generale

Scarica l'App

Disponibile su

Dal *Progetto Genoma Umano* al *third generation sequencing*: la nascita del *genome wide* e le sue ricadute nella pratica clinica

Martina Collotta*

Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS, Candiolo, Torino

Secondo articolo della serie *dove sta andando la ricerca in campo biomedico* per saperne di più sulle “Scienze Omiche”, dalle loro origini fino alle sempre più frequenti e importanti applicazioni nella pratica clinica. Come nel precedente articolo, un Glossario ci aiuterà a fissare concetti e definizioni che per il clinico possono essere poco consueti.

Sequenziamento e scienze omiche: l'approccio *genome wide*

Quando, negli anni '90, venne ideato il Progetto Genoma Umano (*Human Genome Project*, HGP), non ci si immaginava nemmeno che, poco più di vent'anni dopo, il sequenziamento di un intero genoma avrebbe richiesto meno di un giorno.

Ed è proprio la velocità di sequenziamento, allora impensabile, che ha permesso la nascita delle scienze omiche. Non solo è diventato possibile conoscere la sequenza di basi che costituiscono gli acidi nucleici, ma questo procedimento è ora relativamente veloce ed economico.

Gli approcci *omici*, che partono dall'assunto che un sistema complesso possa essere meglio compreso quando analizzato nel suo insieme, necessitano di una mole di dati riguardanti l'intero genoma, forniti, tra le altre tecniche, proprio dal sequenziamento, di cui è debitore l'approccio omico *genome wide*.

Nascita ed evoluzione del sequenziamento

Sappiamo che, nella cellula eucariotica, sono presenti due genomi: il ben noto genoma *nucleare* e il genoma *mitocondriale*, per lo più codificante proteine coinvolte nella respirazione cellulare che avviene in essi.

Il primo genoma umano di cui si ottenne la sequenza completa fu proprio quello *mitocondriale*, di circa 16 mila coppie di basi. Era il 1981, e questo rappresentava un risultato straordinario. Ma il genoma *nucleare* umano, con i suoi 3 miliardi di paia di basi, è circa 200.000 volte più grande!

Questo ha richiesto sviluppi nelle tecnologie di sequenziamento del DNA che hanno portato dal *sequenziamento Sanger* (vedi oltre), alle tecniche di *seconda* e *terza generazione*.

Parallelamente agli avanzamenti nelle tecnologie sperimentali di sequenziamento, è avvenuto il grande sviluppo della *bioinformatica*, che ha permesso di analizzare l'enorme mole di dati provenienti dal sequenziamento dei genomi.

Il *Progetto Genoma Umano* (HGP)

La genomica moderna ha inizio con l'HGP, cominciato nel 1991 e con una durata prevista di 15 anni.

L'HGP fu condotto da un consorzio internazionale (*International Human Genome Sequencing Consortium*, IHGSC), comprendente istituzioni di Stati Uniti, Gran Bretagna, Francia, Germania e Cina. Accanto a questo consorzio pubblico, la Celera Genomics, con i suoi laboratori privati, iniziò la medesima impresa.

Scopo dell'HGP era mettere a disposizione, attraverso banche dati pubbliche, la sequenza di basi che costituiscono il genoma umano, identificandone i geni; scopo raggiunto con due anni di anticipo rispetto al previsto, grazie allo sviluppo di nuovi mezzi tecnici.

Nel 2000 furono presentati, congiuntamente, i primi risultati dell'IHGSC e della Celera Genomics; nel 2003 venne presentata la versione “definitiva”, con un tasso di errore inferiore a 1/10.000 paia di basi e una copertura del genoma del 99%.

* 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).

Dalla genomica strutturale alla genomica funzionale

Di *definitivo*, ovviamente, non c'è nulla! La nostra conoscenza del genoma è in continua crescita, le *annotazioni al DNA* sono un continuo *work in progress*.

Annotare, significa in questo caso, segnalare per ciascun gene la struttura, le mutazioni note, la proteina da esso codificata, i percorsi (*pathway*) in cui essa è coinvolta.

Non basta, infatti, fermarsi al sequenziamento e alla mappatura genetica, ambiti della *genomica strutturale*, ma è necessario arrivare alla comprensione delle modalità con cui i geni dirigono lo sviluppo e il funzionamento del nostro organismo (*genomica funzionale*).

Ad esempio, il progetto ENCODE (*ENCyclopedia Of Dna Elements*), del 2007, ha permesso di identificare i geni codificanti e non codificanti proteine, e gli altri elementi funzionali contenuti nella sequenza del DNA.

La genomica funzionale ha quell'approccio olistico proprio delle scienze omiche: lo studio *simultaneo* di geni e prodotti genici che, talvolta, porta a seguire un *percorso inverso* rispetto a quello tradizionale.

“Inverso” in quanto l'ipotesi non viene verificata *dopo* essere stata formulata a priori, ma i dati vengono raccolti e analizzati e, dall'osservazione globale dei risultati, vengono generate ipotesi di correlazioni, da validare attraverso nuovi dati o esperimenti. È possibile, ad esempio, cercare un gene “sconosciuto” partendo da ciò che si sa circa un gene analogo presente in organismi differenti, comunemente usati in laboratorio (dalla *Drosophila melanogaster*, il moscerino della frutta, al topo). Confrontando la sequenza del gene noto con la sequenza di basi del genoma umano, è possibile identificare dei *geni candidati* che potrebbero, nell'uomo, svolgere un'analogia funzione (ad esempio la codifica di una proteina coinvolta nel processo metabolico in esame). Sono questi “geni candidati” a costituire l'ipotesi da verificare sperimentalmente, per arrivare a trovare il gene codificante la proteina di interesse, o il gene coinvolto in una certa funzione cellulare o, ancora, implicato nella patogenesi di una malattia.

Infatti, per raggiungere lo scopo della geno-

mica funzionale, ovvero fornire le *annotazioni funzionali* che vanno ad arricchire i dati a disposizione circa il genoma umano, spesso i ricercatori si avvalgono dell'ausilio della *genomica comparativa*, branca della genomica funzionale che confronta genomi di diverse specie.

Anche questo approccio è stato permesso dall'abbattimento dei costi e dei tempi necessari per il sequenziamento degli acidi nucleici: se, infatti, il solo HGP aveva richiesto anni di sforzi internazionali, come si sarebbe potuto pensare di sequenziare genomi di altre specie, al solo scopo di effettuare confronti?

L'evoluzione delle tecnologie di sequenziamento, dunque, ha importanti ricadute per la ricerca di base e clinica, proprio attraverso la genomica funzionale, che non si ferma alla conoscenza della funzione dei geni, ma s'interroga anche sul ruolo del loro malfunzionamento nell'indurre uno stato patologico.

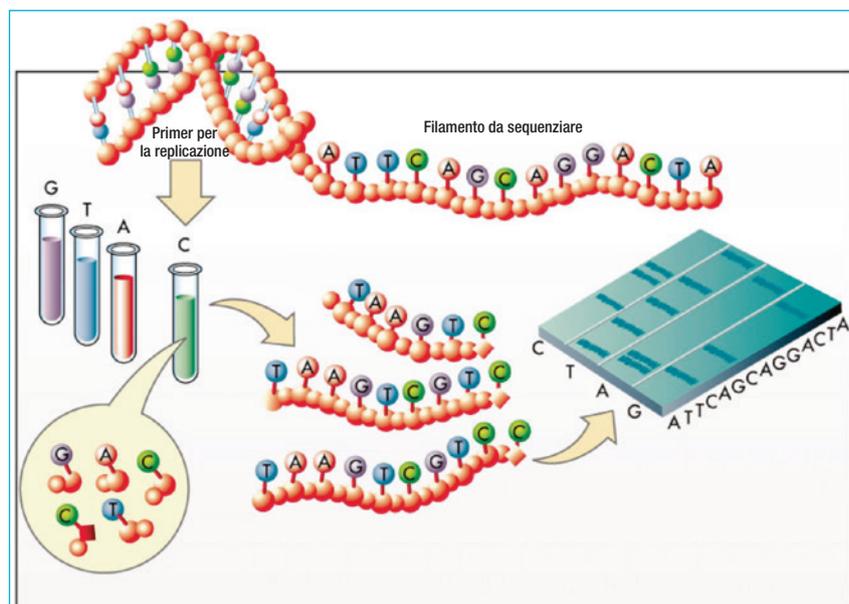
Sequenziamento dei genomi: dal Sanger al third generation sequencing

Due diversi approcci sono stati utilizzati nel corso dell'HGP per sequenziare il genoma umano.

L'approccio dell'IHGSC prevedeva la suddivisione del genoma in diversi segmenti, minimizzandone la sovrapposizione, in base a una mappa predisposta inizialmente. I frammenti venivano poi clonati in batteri vettori capaci di replicare il DNA per poterne avere quantità sufficienti per il sequenziamento. L'allineamento delle sequenze avveniva poi per mezzo di *software* dedicati. La seconda tecnica, quella utilizzata dalla Celera Genomics, il *whole-genome shotgun*, prevedeva di frammentare il genoma in modo casuale, con parziali sovrapposizioni, in modo da permettere la ricostruzione della sequenza con analisi informatiche.

Ma come fare per conoscere, base per base, la sequenza nucleotidica?

FIGURA 1.
Sequenziamento Sanger.



Il DNA a singolo filamento viene mixato con un primer e diviso in 4 aliquote, ciascuna contenente la DNA polimerasi (enzima che sintetizza un filamento di DNA complementare a partire da un filamento stampo, permettendo la replicazione del DNA), il primer (una breve sequenza nucleotidica che permette alla polimerasi di iniziare la sintesi del filamento complementare), i 4 desossiribonucleotidi trifosfati (marcati radioattivamente o per fluorescenza) e un terminatore della replicazione (un nucleotide modificato in modo da impedire il legame fosfodiesterico con il nucleotide successivo). Ciascuna reazione di replicazione procede fino a che il nucleotide terminatore viene aggiunto e questo avviene, casualmente, in differenti momenti, in modo da generare filamenti complementari di lunghezza diversa. Le aliquote vengono poi caricate su un gel per elettroforesi in 4 corsie, ciascuna corrispondente a ognuno dei 4 nucleotidi marcati; il DNA può essere così visualizzato sotto forma di bande a distanze differenti secondo la diversa lunghezza.

La metodica di sequenziamento più utilizzata nel passato è stata quella di *Sanger* (Fig. 1), basata sul *sequencing-by-synthesis*, ovvero sul sequenziamento attraverso la sintesi di un filamento di DNA complementare a quello in esame, con nucleotidi capaci di interrompere la sintesi, marcati per poter essere "letti" da appositi strumenti e identificare così, base per base, al livello dell'interruzione, la sequenza dell'acido nucleico.

Il grande passo avanti fu fatto nel 2005 con il *Next Generation Sequencing* (NGS, noto anche come *Second Generation Sequencing*), attraverso cui è diventato possibile sequenziare un intero genoma umano in circa una settimana, a un costo di poche migliaia di dollari.

Tuttavia, la metodica NGS ha il difetto di avvalersi di piattaforme che si basano su sistemi estremamente complessi, con costi di esercizio ancora elevati (seppur di molto inferiori a quelli del sequenziamento *Sanger*), tempi di analisi ancora troppo lunghi e tassi di errore non trascurabili.

Nei sistemi attuali (*Third Generation Sequencing*) si è cercato di eliminare o ridurre le fasi intermedie di manipolazione degli acidi nucleici, causa di imprecisione nei risultati, puntando su tecnologie a elevata sensibilità che consentano di analizzare singole molecole di DNA o RNA.

Il *Third Generation Sequencing* include

tecnologie capaci di rilevare un segnale elettronico invece che luminescente per identificare le singole basi, sistemi a *nanopori* attraverso cui passa una sola molecola di DNA alla volta, sistemi di sequenziamento di singola molecola e di sequenziamento in tempo reale (*real time*), il tutto a costi relativamente contenuti (l'obiettivo è il sequenziamento di un genoma a 100 dollari).

Idealmente una metodica di sequenziamento perfetta dovrebbe permettere di sequenziare direttamente anche una sola molecola di acido nucleico, utilizzando quantità anche minime di DNA o RNA e con tassi di errore esigui. Costi contenuti e accessibilità delle tecnologie, infine, sono altri requisiti che non possono essere trascurati.

Sequenziamento degli acidi nucleici: l'importanza clinica

La velocità di sequenziamento ora disponibile e i costi abbattuti, permettono di condurre studi di popolazione su larga scala, includendo l'analisi del genoma per individuare le associazioni genotipo-fenotipo.

Nascono così gli studi di associazione *genome wide* (GWAS, *Genome Wide Association Studies*), in cui vengono ricercati i *polimorfismi di singolo nucleotide* (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*), ovvero quelle

variazioni da individuo a individuo, che riguardano una singola base del DNA e che sono associate al fenotipo malattia in maniera più complessa rispetto, ad esempio, all'ereditarietà mendeliana autosomica dominante (Fig. 2).

Si tratta, infatti, di una relazione causale che necessita di altri fattori per dare luogo al fenotipo malattia: concomitanti alterazioni in geni differenti o concause ambientali e comportamentali.

È opportuno dunque parlare di una *predisposizione* su base genetica alla malattia, piuttosto che di una causa del tipo "tutto o nulla".

Molte delle malattie croniche che sono tutti i giorni sotto gli occhi del clinico, dal diabete tipo 2 alle malattie cardiovascolari, possono essere associate a polimorfismi del DNA identificati proprio attraverso studi GWAS.

È evidente che per poter associare uno SNP a una patologia, è necessario avere un campione numeroso di cui si abbia una caratterizzazione molecolare ben precisa (precisa al singolo nucleotide!) ottenuta attraverso il sequenziamento.

Ad esempio, il progetto HapMap, è nato nel 2002 proprio con lo scopo di identificare geni associati a patologie croniche e alla variazione individuale nella risposta ai rischi ambientali e ai farmaci.

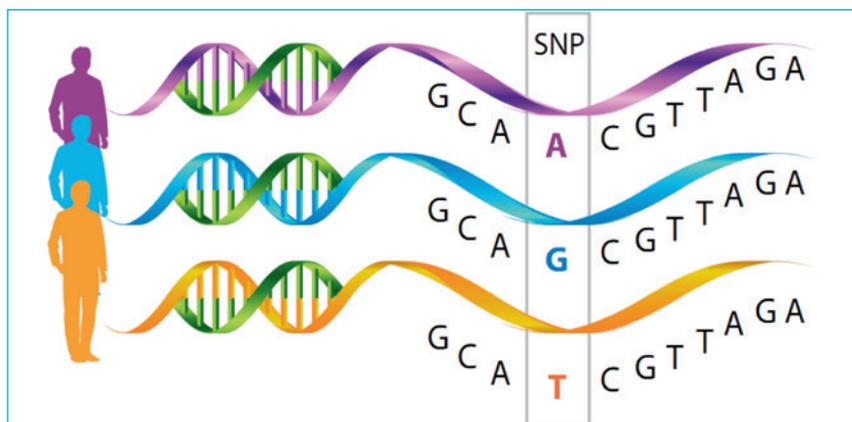
Nello studio i soggetti presentavano molte differenti sfumature di patologia, frequenze dei polimorfismi non elevate e, soprattutto, di singola base!

Non è dunque possibile prescindere né dalla velocità, né dall'accuratezza e sensibilità delle tecniche di sequenziamento, se si vuole condurre questo tipo di studi su malattie poligeniche e multifattoriali.

Anche il sequenziamento di acidi nucleici della *singola cellula* ha in sé potenzialità rilevanti per la clinica. Pensiamo, ad esempio, all'eterogeneità di un tumore: i cloni cellulari che lo compongono sono differenti tra loro dal punto di vista fenotipico, proprio perché differiscono a livello molecolare.

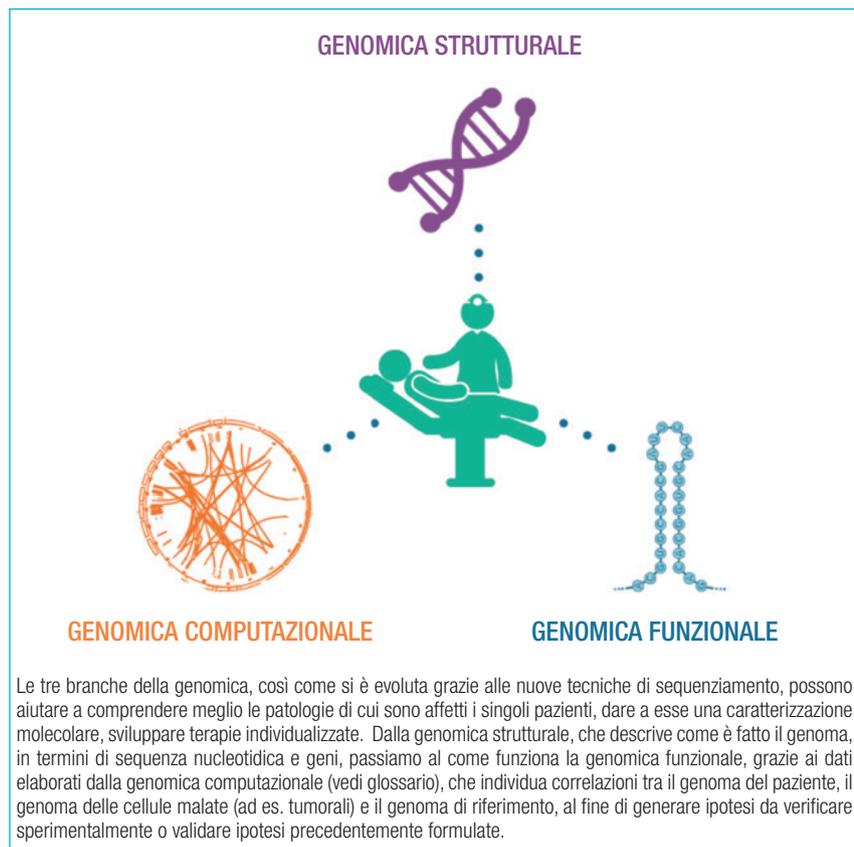
Il fenotipo "risposta alla terapia" o il fenotipo "aggressività", dipendono da mutazioni del DNA o da alterazioni dell'espressione genica che possono essere identificate attraverso le tecniche di sequenziamento di terza generazione,

FIGURA 2.
Single Nucleotide Polymorphism.



Gli SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) sono delle variazioni della sequenza del DNA dei diversi individui della popolazione, a carico di un singolo nucleotide. Nell'esempio della Figura, il nucleotide alla quarta posizione, varia tra i diversi soggetti, i quali presentano, rispettivamente, un'adenina, una guanina e una timina. Tali variazioni possono essere associate a fenotipi di rilevanza clinica, permettendo così di stabilire associazioni con la predisposizione allo sviluppo di patologie.

FIGURA 3.
La genomica al servizio del paziente.



capaci di descrivere le sottopopolazioni che compongono un medesimo tumore, attraverso la caratterizzazione molecolare cellula per cellula.

Prospettive future

Quali, dunque, le prospettive future? Non è più considerato così utopico avere a disposizione il genoma del singolo

paziente per ottenere il quadro molecolare della sua patologia o per individuare precocemente, sulla base del suo genoma, la sua predisposizione a sviluppare una certa malattia (con tutti i problemi etici annessi) e, ancora, grazie alla farmacogenomica, a calibrare la terapia sul singolo paziente.

L'interdisciplinarietà sembra essere il futuro della genomica: la biologia ha incontrato l'informatica e l'ingegneria, per fornire risposte sempre più accurate e con implicazioni cliniche sempre più rilevanti. Tanto più veloci, a basso costo e automatizzate, diventeranno le tecniche di sequenziamento, tanto più la diagnostica molecolare prenderà spazio nella pratica clinica, portando i risultati della ricerca al letto del malato.

Appuntamento alla prossima puntata!

Bibliografia di riferimento

Dulbecco R. *A turning point in cancer research. Sequencing the human genome.* Science 1986;231:1055-6.

McPherson JD, Marra M, Hillier L, et al. *A physical map of the human genome.* Nature 2001;409:934-41.

Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC et al. *A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms.* Nature 2001;409:928-33.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. *The sequence of the human genome.* Science 2001;291:1304-51.

GLOSSARIO

| | |
|--|---|
| Genoma di riferimento | Sequenza di DNA identificata dal <i>Progetto Genoma Umano</i> , su cui sono stati mappati i geni e attraverso cui è possibile confrontare ogni altro genoma umano sequenziato. |
| Genoma mitocondriale | DNA contenuto nei mitocondri; nell'uomo il DNA mitocondriale consta di circa 16.000 paia di basi e 37 geni (che codificano per 13 polipeptidi sintetizzati dal ribosoma mitocondriale, 22 tRNA e 2 rRNA), coinvolti nella produzione di proteine necessarie alla respirazione cellulare. |
| Genoma nucleare | DNA contenuto nel nucleo della cellula; nell'uomo è costituito da circa 3 miliardi di paia di basi di DNA e 20.000-25.000 geni. |
| Genome wide | "Di ampiezza genomica", "esteso all'intero genoma". È il "punto di vista" delle scienze omiche, non più limitato a studiare gene per gene la struttura e la funzione del DNA, ma capace di guardare complessivamente l'intero patrimonio genetico della cellula o dell'organismo. |
| Genomica comparativa | Branca della biologia molecolare che studia il DNA umano, confrontandolo con informazioni ricavate dallo studio del genoma appartenente ad altre specie. |
| Genomica computazionale | Studio del genoma attraverso l'uso di analisi statistiche e computazionali per decifrare la biologia dalle sequenze di DNA e RNA, per comprendere, ad esempio, la funzione e l'espressione dei geni o l'associazione tra un determinato polimorfismo del DNA e una patologia (Fig. 3). |
| Genomica funzionale | Studio delle modalità con cui i geni dirigono lo sviluppo e il funzionamento della cellula o dell'organismo e di come il loro malfunzionamento possa essere causa di malattia. |
| Genomica strutturale | Studio degli aspetti strutturali dei geni, come sequenziamento e mappatura (localizzazione nel genoma, localizzazione cromosomica). |
| GWAS (<i>Genome Wide Association Study</i>) | Studio di epidemiologia genetica in cui vengono indagati i geni di diversi individui di una popolazione per determinare le variazioni geniche tra essi. In seguito si tenta di associare le differenze osservate con alcuni tratti fenotipici, in particolare patologie. |
| <i>Next generation sequencing</i> (NGS) – <i>Second generation sequencing</i> | Serie di tecnologie che permettono di sequenziare grandi genomi in un tempo inferiore rispetto al sequenziamento Sanger. Comprende mezzi ottici capaci di "leggere" la fluorescenza dei diversi nucleotidi marcati, come il <i>pirosequenziamento</i> . |
| Sequenziamento | Processo attraverso cui viene determinato l'ordine dei nucleotidi che costituiscono l'acido nucleico (DNA o RNA). |
| Sequenziamento Sanger | Vedi Figura 1. |
| SNP (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>) | Vedi Figura 2. |
| <i>Third Generation Sequencing</i> | Comprende le tecnologie più recenti (e ancora in fase di sviluppo) per sequenziare il DNA. Il <i>third generation sequencing</i> comprende mezzi tecnici in grado di sequenziare single molecole di acidi nucleici, tecnologie in grado di leggere sequenze più lunghe rispetto al NGS, e con velocità superiori. |

Gli artefatti: *Twinkling Artifact* (segno dello scintillio) o segno di Arlecchino

Fabio Fichera, Italo Paolini, Giulia Fichera

SIMG Formazione ecografica

Gli artefatti sono prodotti da echi che alterano l'immagine ecografica così da indurre in errore o, viceversa, rendere più facile e sicura la diagnosi. Nelle nostre pillole prenderemo in esame artefatti utili e non utili, cercando di renderli in ogni caso ben riconoscibili.

Un artefatto utile nella diagnosi di litiasi urinaria e delle calcificazioni in genere è il Twinkling Artifact (TA), descritto per la prima volta da Rahmouni nel 1996. Questo segno si osserva posteriormente a interfacce fortemente riflettenti come i calcoli urinari, biliari, calcificazioni vasali o parenchimali. Si presenta come un mosaico di pixel colorati all'interno del calcolo e talvolta lungo il suo cono d'ombra posteriore (Fig. 1).

L'intensità del fenomeno può essere molto variabile, da un piccolo interessamento di parte del calcolo (Fig. 2), all'interessamento di tutto il calcolo e dell'ombra acustica posteriore (Fig. 3), ma ciò non modifica la sensibilità diagnostica, perché basta il riconoscimento dell'artefatto e non la sua intensità per confermare la natura calcifica della formazione.

In presenza di grossi calcoli il fenomeno assume un valore iconografico per la suggestività delle immagini, ma nulla o poco aggiunge alla specificità diagnostica legata alla presenza del cono d'ombra posteriore (segno semeiologico ecografico patognomonico dei calcoli) (Fig. 4A-B).

L'utilità dell'artefatto viene invece esaltata in presenza di piccoli calcoli (2-4 mm) senza cono d'ombra posteriore (microcalcoli), rendendo possibile il riconoscimento della loro natura calcifica (Fig. 5A-B).

Il TA è un fenomeno incostante e varia in relazione a due fattori principali: anatomico e strumentale.

Fattore anatomico: l'artefatto è tanto più evidente quanto più è irregolare la superficie di impatto degli ultrasuoni; su calcoli a superficie liscia questo artefatto può non essere presente.

Fattore strumentale: nei nuovi apparecchi, con sistemi ecocolor doppler di ultima generazione, l'artefatto è apprezzabile in oltre il 95% dei calcoli urinari (Figg. 6A-B, 7A-B, 8).

FIGURA 3.
Calcolo renale dx con il TA.



FIGURA 4.
A: calcolo renale sn con cono d'ombra posteriore. B: Lo stesso calcolo con segno dello scintillio.



FIGURA 1.
Calcolo vescicale con TA (o segno di Arlecchino).

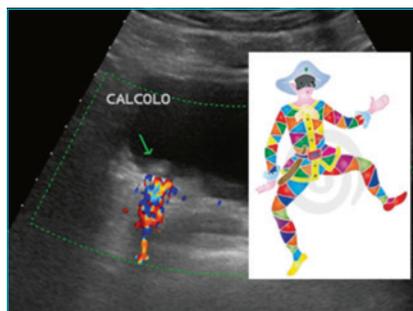


FIGURA 2.
Microcalcolo renale con il TA.



FIGURA 5.

A: microcalcolo renale sn privo di cono d'ombra posteriore. B: lo stesso microcalcolo con TA.

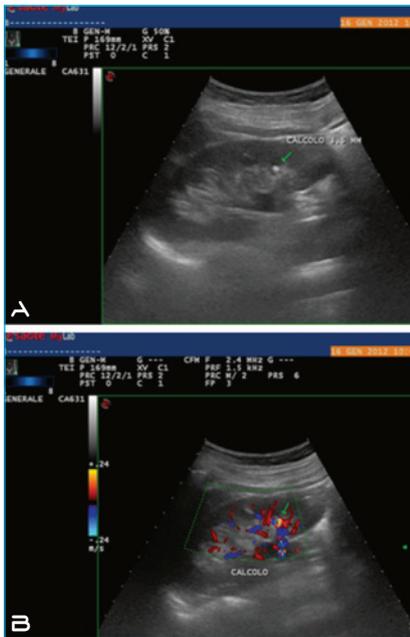


FIGURA 6.

A: calcolo vescicale con cono d'ombra posteriore. B: lo stesso calcolo con il TA.

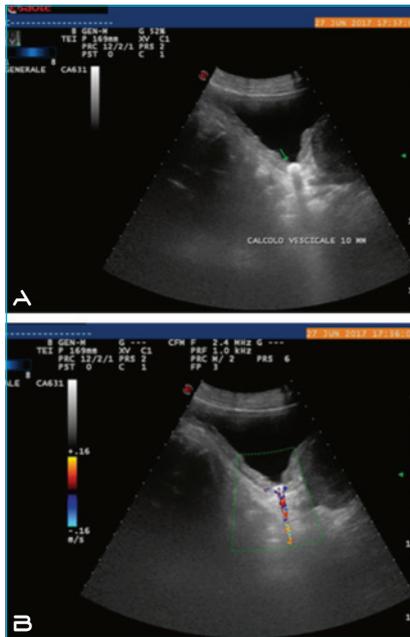


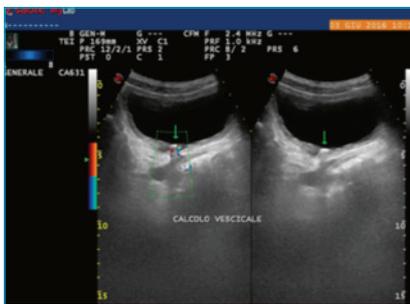
FIGURA 7.

A: calcolo intramurale dell'uretere dx. B: lo stesso calcolo con il TA.



FIGURA 8.

Calcolo vescicale con cono d'ombra posteriore e TA.



Bibliografia di riferimento

Aytac SK, Ozcan H. *Effect of color doppler system on the twinkling sign associated with urinary tract calculi.* J Clin Ultrasound 1999;27:433-9.

Glica ML, Chirila CN, Podeanu DM, et al. *Twinkle, twinkle little stone: an artifact improves the ultrasound performance.* Med Ultrason 2017;19:272-5.

Granata A, Fiorini F, D'Amelio A, et al. *L'ecocolore doppler nella pratica clinica nefrologica.* Vol. 1. Milano: Ed. Accademia Nazionale di Medicina 2009, pp. 163-5.

Kamaya A, Tuthill T, Rubin JM. *Twinkling artifact*

on color doppler sonography: dependance on machine parameters and underlying cause. AJR Am J Roentgenol 2003;180:215-22.

Lee JY, Kim SH, Cho Jy, et al. *Color and power doppler twinkling artifacts from urinary stones. Clinical observations and phantom studies.* AJR Am J Roentgenol 2001;176:1441-5.

Logias F, Manca EM, Carta P, et al. *Arlecchino e la calcolosi urinaria.* Giornale Italiano di Nefrologia 2005;5:503-4507.

Rahmouni A, Bargoin R, Herment A, et al. *Color doppler twinkling artifact in hyperechoic regions.* Radiology 1996;199:269-71.

Febbre da virus Chikungunya: indicazioni per il medico di medicina generale

Angelo Crescenti

Medico di Medicina Generale, SIMG Messina

Chikungunya fever: indications for the general practitioner

Summary. During 2017 many cases of Chikungunya fever occurred in Lazio, a viral infectious disease that usually takes place in tropical and equatorial areas. The same happened in 2007 with epidemic outbreaks in Emilia Romagna. This imposes disinfection measures, provided for by the National Ministry of Health Surveillance Plan, as well as Public Health problems, because the presence of this virus in the blood can promote its transmission through transfusions. The role of the general practitioner is therefore important to identify early the symptoms of infection and activate surveillance strategies. In the sole suspicion of Chikungunya fever disease, the physician should immediately report the case to competent Public Health Service of the Health Authority through the appropriate notification form. The disease is transmitted through the bite of infected female mosquitoes of the Aedes species. The virus responsible for Chikungunya is an Arbovirus of the Alphavirus genus and causes a clinical picture characterized by a first phase with fever, headache, severe asthenia, severe arthromyalgias that make the patient take a convoluted position, and a second phase with a diffuse pruritic maculopapular rash and another fever peak. The clinical picture can be complicated by the appearance of neurological manifestations (convulsions), myocarditis and heart failure, petechiae, meningoencephalitis, septic shock from DIC. The treatment involves the use of antipyretic and anti-inflammatory drugs, as well as infusion of rehydrating solutions. It is essential to establish behavioral measures to reduce exposure to mosquito bites (such as wearing light clothes, avoiding perfumes, using mosquito nets on windows and above the bed, using electric insecticide diffusers, etc.). The diagnostic methods consists of serological (ELISA, IFA) and molecular (PCR, RT-PCR) tests set up in the laboratory after virus culture.

Introduzione

Nell'autunno 2017 nel Lazio (territori di Roma e Anzio) si sono verificati 86 casi di Chikungunya, una malattia infettiva virale acuta febbrile che si presenta di solito nelle aree tropicali ed equatoriali. Però ormai si riscontrano frequentemente focolai epidemici in ambienti tropicalizzati degli USA, del bacino del Mediterraneo, della Cina, Giappone, Filippine e dell'Australia. In Italia oltre i casi del Lazio si erano avuti focolai epidemici in Emilia Romagna nel 2007 (197 casi). L'insorgenza di focolai di questa malattia infettiva non solo impone misure di disinfezione previste dal Piano Nazionale di Sorveglianza del Ministero della Salute ma innesca problematiche di sanità pubblica, in quanto il persistere del virus nel sangue e la possibile trasmissione attraverso le trasfusioni determina la sospensione di tutte le donazioni sui territori coinvolti nell'infezione. Appare quindi importante che la medicina del territorio e quindi il medico di medici-

na generale (MMG) conosca le principali caratteristiche della malattia, per identificare precocemente i sintomi dell'infezione e attivare gli organi competenti per attuare le strategie previste dal Piano sanitario di sorveglianza.

Descrizione

La malattia è trasmessa attraverso la puntura di zanzare femmine infette, di diversi generi, presenti sia in ambiente urbano che in ambiente silvestre e selvaggio. Il virus responsabile della Chikungunya appartiene alla famiglia delle Togaviridae (Arbovirus) del genere degli Alphavirus. Tra questi virus importanti sono il West Nile Virus, il virus dell'encefalite equina dell'Est e altri virus neurotropi. Il virus isolato nel focolaio del Lazio è stato denominato CHIKV/ITA/Lazio-INMI1-2017. Le manifestazioni cliniche presentano sintomi simili a quelli di altri virus, come quelli influenzali, ma con caratteristiche precise: iperpiressia, cefalea persistente, astenia e

senso di stanchezza ingravescente e profonda, e soprattutto, infiammazione delle articolazioni e dei muscoli con artromialgie severe, che fanno assumere al paziente una posizione piegata e contorta, nel tentativo di alleviare il dolore (difatti nella lingua africana swahili, il termine chikungunya significa "cio che curva" o "contorce"). Il quadro clinico prevede la presenza di manifestazioni cutanee maculo papulari, pruriginose, che possono essere anche di tipo emorragico transitorio come petecchie, ecchimosi, epistassi, gengivorragie. Serbatoio del virus è l'uomo portatore, che



TABELLA I.**Quadro clinico.**

| | |
|-----------------------------|--|
| I fase (6-10 giorni) | Febbre elevata |
| | Cefalea persistente |
| | Artromialgie severe |
| | Paziente immobile in posizione antalgica |
| II fase (2-3 giorni) | Esantema maculopapulare pruriginoso |
| | Secondo picco febbrile |

può essere sano, malato o con lievi sintomi. La trasmissione del virus non avviene per contatto diretto tra persona e persona, ma sono le zanzare, in particolare *Aedes*, che attraverso la puntura, trasmettono la malattia da uomo a uomo. Diverse sono le specie di zanzara coinvolte nella trasmissione e nella diffusione della malattia: *Aedes* e *Aedes Albopicticus* (conosciuta in Europa come "zanzara tigre"), *Aegypti* e *Polynesiensis*. Anche la zanzara *Culex* presente nel bacino del Mediterraneo può infettarsi e trasmettere il virus. La trasmissione verticale (da zanzara madre alla larva/figlia) non è stata dimostrata in *Aedes Albopicticus* nel bacino del Mediterraneo e questo comporta una difficoltà di attecchimento della malattia nei territori coinvolti. La vita della zanzara è stimata tra 15-30 giorni e il tempo di replicazione del virus nelle ghiandole salivari della zanzara è di 10 giorni. Questo conferma la possibilità di sviluppo di una popolazione di zanzare infette in un ambiente favorevole. Il virus CHIKV (virus Chikungunya) inoculato dalla zanzara all'uomo, passa la barriera cutanea e dermica indenne e la viremia dura tra 3 e 10 giorni, periodo immediatamente precedente l'inizio dei sintomi, sino al 5° giorno in cui il paziente è sintomatico. Durante questo periodo la zanzara può contagiarsi e innescare nuovamente il processo. I virus, causa della malattia, *Alphavirus* e *Togavirus* sono diffusi in tutto il mondo tropicale ed equatoriale, ma a causa del surriscaldamento del pianeta sono presenti anche nei paesi temperati. Nel sospetto della febbre da virus Chikungunya bisogna segnalare immediatamente il caso al competente Servizio di Sanità Pubblica dell'Azienda Sanitaria tramite l'apposita scheda di notifica.

Sintomatologia

La prima fase della malattia, della durata tra i 6 e i 10 giorni, è caratterizzata da febbre elevata, cefalea persistente, severe artromialgie che limitano notevolmente i movimenti. Il dolore diffuso e l'infiammazione delle articolazioni rendono i pazienti immobili, in posizione antalgica. La febbre si risolve dopo 3-7 giorni dall'esordio. Nella seconda fase, che dura 2-3 giorni, compare un esantema maculopapulare pruriginoso diffusa a tutto il corpo con un secondo picco febbrile (Tab. I). Però il quadro clinico si può aggravare per la presenza di (Tab. II):

- occasionali manifestazioni neurologiche, soprattutto nei piccoli (convulsioni);
- rare miocarditi e scompenso cardiaco acuto secondario;

TABELLA II.**Complicazioni.**

| |
|---|
| Manifestazioni neurologiche (convulsioni nei bambini) |
| Miocarditi e scompenso cardiaco |
| Petecchie, non sanguinamenti importanti |
| Meningoencefalite, shock settico da CID |

TABELLA III.**Trattamento.**

| |
|----------------------|
| Antipiretici |
| Antinfiammatori |
| Detossicanti |
| Riposo a letto |
| Infusione di liquidi |

- rare complicanze emorragiche, ma non gravi come nella dengue, come petecchie ma mai sanguinamenti importanti;
- meningoencefalite e shock settico da coagulazione vasale disseminata (CID). La Chikungunya è quasi sempre a decorso benigno, autolimitantesi, la mortalità è bassa (0,4%), ma può essere fatale soprattutto in soggetti anziani e defedati (pazienti oncologici, soggetti trapiantati, soggetti affetti da patologie croniche quali BPCO, cardiopatie, diabete ecc.). La malattia si risolve spontaneamente, ma le artalgie possono persistere per mesi. La terapia (Tab. III) si basa sul trattamento del dolore e la riduzione dell'infiammazione, la reidratazione preferibilmente con infusione endovenosa di soluzioni idroelettrolitiche e di vitamine. L'uso di antinfiammatori e di glutazione accelera la fase di ripresa. Finora non sono note terapie antivirali efficaci.

Prevenzione

Per ridurre il possibile rischio di contrarre la malattia sia per i viaggiatori che si recano nelle zone tropicali ed equatoriali che per la popolazione dell'area del Mediterraneo, divenute a rischio per la presenza di zanzare vettori e di serbatoi umani, portatori del virus, occorre ridurre l'esposizione alle punture di insetti. L'attività delle zanzare vettori (genere *Aedes*) è generalmente presente durante tutto il giorno, ma risulta più intensa nella fascia oraria pomeridiana e verso l'alba. Sono opportune le seguenti condotte comportamentali (Tab. IV):

- indossare abiti di colore chiaro con maniche lunghe e pantaloni lunghi che

TABELLA IV.**Misure comportamentali per ridurre esposizione punture zanzare.**

| |
|---|
| Indossare abiti di colore chiaro |
| Evitare uso di profumi |
| Ambienti dotati di condizionatori d'aria o zanzariere alle finestre |
| Usare zanzariere sopra il letto |
| Utilizzare zampironi o diffusori elettrici di insetticida |
| Utilizzare repellenti sulle parti del corpo scoperte |

TABELLA V.
Metodi diagnostici.

| | |
|-------------|---|
| Sierologica | Inibizione emoagglutinazione e neutralizzazione |
| | ELISA |
| | IFA |
| Molecolare | PCR |
| | RT-PCR |
| | Nested-PCR |

- coprono la maggior parte del corpo e applicare spray sui vestiti;
- evitare uso di profumi che attirano le zanzare;
 - dotare gli ambienti in cui si vive di impianti di condizionamento d'aria o in alternativa applicare zanzariere alle finestre;
 - utilizzare zanzariere sopra il letto e impregnare le zanzariere con insetticidi a base di permetrina;
 - utilizzare zampironi oppure spruzzare insetticidi a base di piretro o di permetrina nelle stanze di soggiorno o utilizzare diffusori di insetticida operanti a corrente elettrica;
 - utilizzare repellenti sulle parti del corpo

che rimangono scoperte ricordando che il sudore ne riduce l'effetto.

Ricordiamo anche l'utilizzo di olio di *Neem compositum* (formulazione umana a base di "azadiracta indica" e "corymbia citrodora") per la protezione dalla puntura delle zanzare. È un prodotto naturale, sicuro, efficace e si può utilizzare anche sui neonati, bambini, donne in gravidanza. Esso è molto efficace come repellente dalle punture degli insetti in generale e in particolare delle zanzare.

Metodi diagnostici

La diagnosi di CHIKV si basa su metodi sierologici o molecolari (Tab. V). Non esistono al momento kit commerciali per la diagnosi di febbre Chikungunya e l'allestimento dei test sierologici avviene in un laboratorio a livello di biosicurezza 3 (BSL 3), poiché è necessario coltivare il virus. I test utilizzati per la diagnosi sierologica sono l'inibizione dell'emoagglutinazione (HI) e la neutralizzazione con un prelievo effettuato in fase acuta e uno in fase di convalescenza. Sono utilizzate altresì le metodiche ELISA (anche con test che prevedono la produzione di anticorpi monoclonali anti-CHIKV/MAbs anti-CHIKV) o l'immunofluorescenza (IFA) che riescono a distinguere a definire il profilo

anticorpale qualitativo e quantitativo. I metodi molecolari real time PCR, RT-PCR, Nested-PCR che effettuano la ricerca dell'acido nucleico virale sono allestiti con reagenti preparati in laboratorio in quanto non esistono kit commerciali.

Bibliografia di riferimento

- Angelini P, Finarelli AC, Silvi G, et al. *L'emergenza Chikungunya in Emilia Romagna: apprendere dall'esperienza*. *Epidemiology Prev* 2008;32:258-63.
- Fusco FM, Puro V, Di Caro A, et al. *Casi di febbre Chikungunya in Italia in viaggiatori di ritorno dall'oceano indiano e rischio di introduzione nel territorio italiano*. *Infez Med* 2006;4:238-45.
- Lelli D, Moreno A, Lavazza A, et al. *Chikungunya: produzione di anticorpi monoclonali e loro utilizzo nella diagnosi sierologica*. X Congresso Nazionale SIDiLV, Alghero, 22-24 ottobre 2000.
- Meo P. *Chikungunya – Scheda malattia*. CESMET 2018. <https://www.cesmet.com/it/malattia-chikungunya>
- Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. *Infections with Chikungunya virus in aedes albopictus*. *Lancet* 2007;370:1840-6.
- Rizzo C. *Chikungunya*. Epicentro 2018. www.epicentro.iss.it/problemi/Chikungunya/chikungunya.asp.
- Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, et al. *Virus trasmessi da zanzare in Europa*. *Recenti Prog Med* 2015;106:125-30.
- Volpe A, Angheben A. *Chikungunya arthritis: report of 6 cases*. *Reumatismo*. 2008;60:136-40.

Ruolo dell'ecografia con mdc nella gestione delle lesioni focali epatiche

Claudia Telesca¹, Alessandro Rossi², Mariano Quartini¹

¹ SC Epatologia e Gastroenterologia, AO "Santa Maria" Terni; ² Responsabile Ufficio Presidenza SIMG

L'ecografia rappresenta probabilmente la tecnica di *imaging* più utilizzata al mondo, come primo approccio strumentale, dopo o contestualmente alla visita clinica. Essa presenta chiari vantaggi nella gestione clinica del paziente ed è caratterizzata da un rilevante progresso tecnologico.

In ambito epatologico l'ecografia rappresenta l'esame di primo livello nello studio di diversi tipi di patologia, presenta una valida risoluzione spaziale e un'ottima possibilità di analisi del parenchima epatico. I costi contenuti, la rapidità di esecuzione e l'assoluta innocuità, la rendono la metodica di più largo utilizzo nella pratica clinica quotidiana. Il ruolo dell'ecografia nella gestione clinica del paziente è rappresentato da:

- complemento della visita clinica;
- conferma e identificazione di lesioni clinicamente sospette;
- possibile riscontro di lesioni inaspettate in esami effettuati per altre indicazioni;
- guida alle manovre bioptiche/interventistiche.

Ai fini della qualità di un esame ecografico, è necessario che si combinino alcuni requisiti fondamentali costituiti dall'adeguatezza della tecnologia, impiego di un corretto metodo di lavoro, specifica preparazione dell'operatore.

L'introduzione dei mezzi di contrasto ecografici, ormai giunti alla seconda generazione, ha incrementato in termini di specificità, di sensibilità e accuratezza diagnostica la validità dell'ecografia. Le prime linee guida sull'utilizzo dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) sono state pubblicate nel 2004, poi aggiornate nel 2008 e successivamente nel 2012¹. Lo sviluppo del mezzo di contrasto ecografico ha potuto superare alcune limitazioni dell'ecografia convenzionale B-mode e del Doppler

nello studio del parenchima epatico e della vascolarizzazione.

I mezzi di contrasto di seconda generazione sono costituiti da microbolle di gas a base di fluoro (a differenza di quelli di prima generazione, costituiti da microbolle di aria), maggiormente stabili quando sottoposti a un impulso ultrasonoro e capaci di emettere un segnale ecografico continuo per diversi minuti, rendendo così l'esame ecografico con contrasto più facilmente eseguibile e interpretabile. I mezzi di contrasto ecografici attualmente in commercio sono intravascolari (*blood pool enhancer*) e quindi marcatori della micro e macro vascolarizzazione della lesione.

L'utilizzo di software dedicati consente di ottenere il segnale proveniente dalle sole microbolle di contrasto, "annullando" quello proveniente dalle strutture circostanti, così da ottenere un'immagine propriamente legata alla vascolarizzazione della lesione.

La farmacocinetica dei mezzi di contrasto ecografici è differente rispetto a quelli utilizzati per la tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MRI), poiché la loro diffusione è confinata allo spazio vascolare, mentre la maggior parte dei mezzi di contrasto per TC o MRI diffondono rapidamente dal pool ematico allo spazio extravascolare². In considerazione di questa caratteristica, un vantaggio della CEUS è rappresentato dall'opportunità di ottenere il pattern contrastografico intravascolare *real time* e inoltre, l'eccellente tollerabilità e profilo di sicurezza dei mezzi di contrasto ecografici, permettono la ripetizione della somministrazione, se necessario, nell'ambito dello stesso esame.

L'utilizzo di sistemi di quantificazione dell'effetto contrastografico, basati sul rilievo dei

dati provenienti dal segnale in radiofrequenza o sull'analisi video *pixel-by-pixel*, consente di ottenere curve di *wash in* e *wash out* e quindi dati quantitativi oggettivi caratteristici delle singole lesioni epatiche³.

Sicurezza di impiego della CEUS

I mezzi di contrasto ecografici hanno un elevato profilo di sicurezza con un'incidenza molto bassa di effetti collaterali (< 0,01%), riconducibili per lo più a reazione allergoide probabilmente legata all'iniezione di particolari. Per tali motivi, non è necessario effettuare esami di laboratorio particolari prima della somministrazione. I mezzi di contrasto ecografici, una volta iniettati, presentano un'emivita di pochi minuti. Il gas contenuto nelle bolle è eliminato a livello polmonare, mentre i componenti delle membrane vengono metabolizzati⁴. In considerazione del loro elevato profilo di sicurezza, i mezzi di contrasto ecografici potrebbero essere utilizzati nei pazienti dove l'impiego di mezzi di contrasto per altre metodiche (RM, TC) presenta incidenza di effetti collaterali e intollerabilità molto superiori.

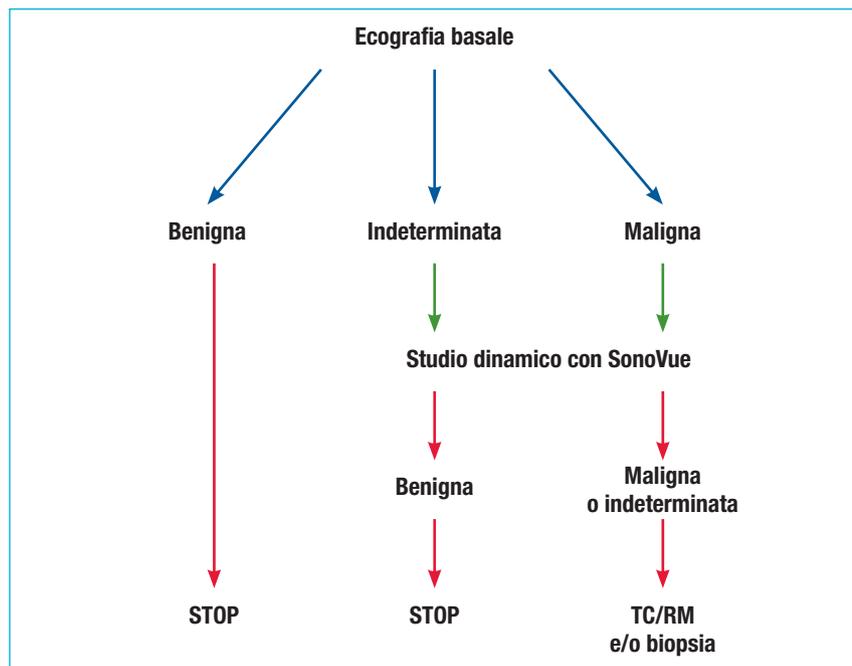
Applicazioni epatiche

1) Identificazione e caratterizzazione delle lesioni focali

La CEUS svolge un ruolo nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche nel:

- riscontro occasionale di lesione focale;
- paziente con epatopatia cronica;
- paziente oncologico;
- riscontro di esami TC o RM non conclusivi, esame istologico di lesione focale non conclusiva, paziente con riferita

FIGURA 1.
Iter diagnostico



allergia al mdc iodato o impossibilità a sottoporsi a campo magnetico.

Dall'analisi della letteratura la CEUS ha mostrato sensibilità e specificità superiore rispetto all'ecografia convenzionale e non inferiore rispetto alla TC con mezzo di contrasto, nel rilevare le lesioni secondarie del fegato.

Con l'impiego del mezzo di contrasto SonoVue® la sensibilità della CEUS ha raggiunto livelli del 90% (100% per lesioni > 2 cm di diametro), eguagliando la validità della TC e superandone la performance in relazione della sua caratteristica di esame *real time*.

Il riscontro ecografico di focalità epatica, correlato al quesito clinico o incidentale, è molto frequente a causa dell'elevato numero di ecografie dell'addome effettuate sia in ambito di sorveglianza che di generica sintomatologia addominale. Dinanzi a un reperto di focalità di aspetto atipico o di dubbia natura, è indicato un esame ecocontrastografico che dovrebbe essere effettuato nella stessa seduta ecografica. L'ulteriore prosecuzione dell'iter diagnostico (TC/RM) sarà riservato ai casi rimasti non chiari dopo la CEUS: ciò consente di ridurre tempi e costi, evitando anche l'esposizione a radiazioni ionizzanti⁵ (Fig. 1).

Lo studio CEUS del fegato prevede l'analisi di tre fasi vascolari che tengono conto del doppio sistema di vascolarizzazione epatica: arterioso (25-30%) e venoso (70-75%). I pattern contrastografici osservati durante le fasi arteriosa, portale e tardiva, per lo più concordano con la TC e RM, con il vantaggio della CEUS di effettuare un esame *real time* e di consentire di valutare anche le fasi arteriose precoci che talvolta possono essere perse alla TC o RM a causa del loro minor numero di *frame*.

Lesioni benigne

Le lesioni focali benigne sono caratterizzate per lo più dal persistente enhancement nelle fasi portali e tardive. Il pattern contrastografico durante la fase arteriosa (enhancement completo, periferico, globulare, centripeto o centrifugo) consente ulteriormente di classificare le lesioni benigne nella forma di angioma, adenoma, iperplasia focale nodulare, ascesso ecc.) (Fig. 2).

Lesioni maligne

Le lesioni focali maligne sono caratterizzate dal wash out nella fase tardiva e differente comportamento contrastografico nella fase arteriosa, che può essere ad "anello periferico" o "completo". Le metastasi

tipicamente presentano questo pattern di ipo-enhancement nella fase portale e tardiva preceduta dalla fase arteriosa, che può essere caratterizzata sia da ipo-enhancement, che iper-enhancement tipo ad "anello periferico".

L'epatocarcinoma o altre neoplasie come quelle neuroendocrine presentano nella forma tipica iper-enhancement completo nella fase arteriosa e wash-out nelle fasi tardive (Fig. 3).

2) Caratterizzazione della trombosi portale

La trombosi portale consiste nello sviluppo di materiale solido all'interno di un qualsiasi ramo della vena porta. Esistono due forme di trombosi portale:

- trombosi venosa per apposizione di un trombo, conseguente a un difetto della coagulazione, benigna, con CEUS che evidenzia assenza del mezzo di contrasto;
- trombosi portale neoplastica con la CEUS che evidenzia enhancement concorde con la lesione maligna primitiva.

3) Utilizzo nei trattamenti locoregionali di neoplasie epatiche sia come guida che come valutazione delle complicanze, della risposta immediata e a lungo termine

Le terapie locoregionali percutanee quali la termoablazione mediante Radiofrequenza o Microonde, l'Elettroporazione irreversibile e le tecniche endovascolari quali la chemioembolizzazione o radioembolizzazione, giocano un ruolo determinante nella gestione clinica dei pazienti affetti da epatocarcinoma oppure nella gestione delle metastasi epatiche. La CEUS fornisce importanti informazioni nei seguenti *setting*:

- studio della caratterizzazione vascolare della lesione che deve essere trattata mediante le procedure locoregionali come guida al trattamento;
- identificazione della lesione focale da trattare eventualmente non visibile all'ecografia di base e quindi possibilità di effettuare il trattamento CEUS-guidato;
- identificazione di eventuale persistenza di tessuto vitale post-procedura locoregionale e pianificazione dei successivi trattamenti anche nella stessa seduta.

FIGURA 2.

Esame con SONOVUE®. Angioma: riempimento globulare iniziale e persistenza del mdc nelle fasi tardive.

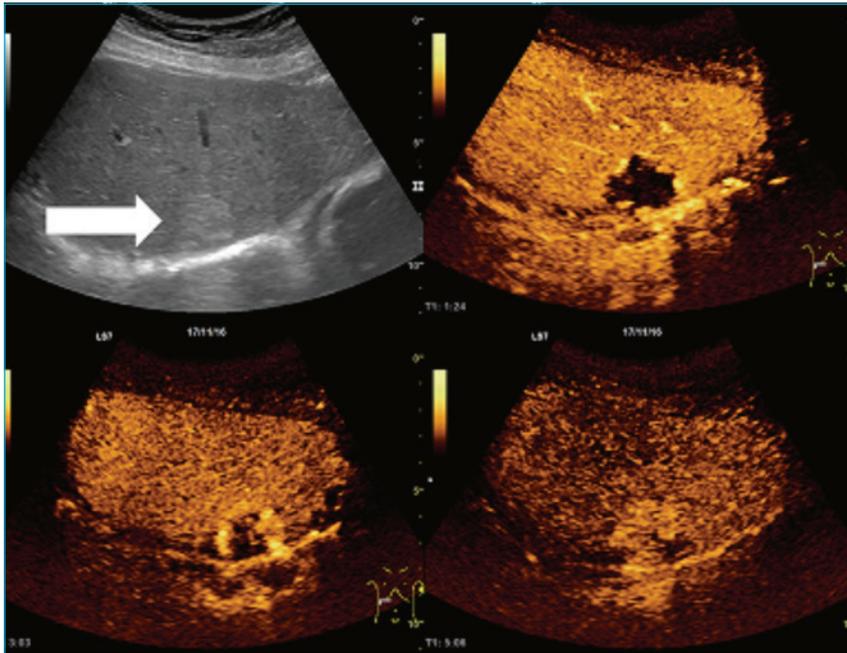
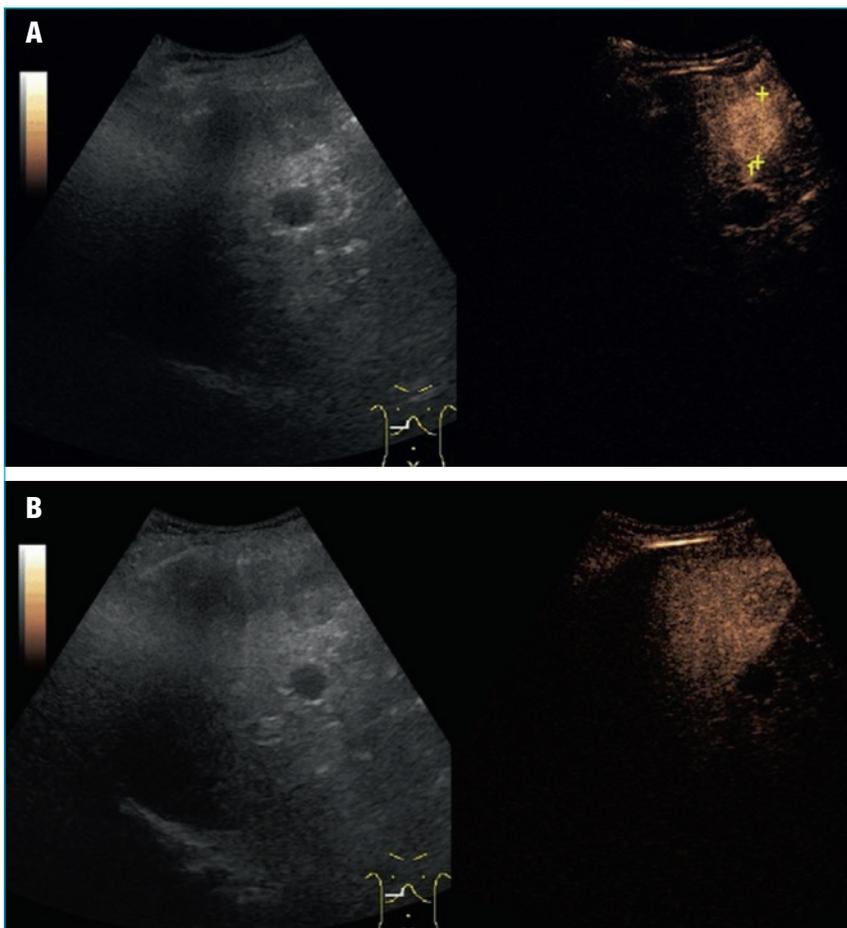


FIGURA 3.

CEUS con SONOVUE®. HCC: A) fase arteriosa (wash in); B) fase tardiva (wash out).



Analisi economica

In letteratura esistono pochi studi di analisi dei costi riferita all'utilizzo della CEUS, e tali studi sono per lo più datati. La conclusione tuttavia porta ad affermare che la CEUS è la più conveniente tecnica di secondo livello, dopo l'ecografia basale, per la diagnosi delle lesioni focali epatiche⁶. Con il termine "conveniente" ci si deve riferire al guadagno non solo puramente economico che deriva dall'esecuzione della CEUS. Infatti, ricordiamo che il vero beneficio che rende positivo il rapporto cost/effectiveness della CEUS rispetto alle metodiche TC o RM, sta nel fatto che la CEUS rappresenta una valida alternativa diagnostica nei pazienti che non possono sottoporsi ad esami con mdc iodato oppure a campo magnetico (allergia a mdc, protesi metalliche); è una metodica non invasiva, ripetibile, facilmente fruibile e tollerata dal paziente. Inoltre, il risparmio di esami con le macchine radiologiche pesanti grazie all'utilizzo della CEUS, consente di liberare spazi per il loro utilizzo in altre indicazioni.

Bibliografia

- ¹ Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. *Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012*. Ultrashall Med 2013;34:11-29.
- ² Dawson P, Cosgrove D, Grainger R. *Textbook of contrast media*. Oxford, UK: ISIS Medical Media 1999.
- ³ SNLG. *Impiego della diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche*. ISS 2008.
- ⁴ Morel DR, Schwieger I, Hohn L, et al. *Human pharmacokinetics and safety evaluation of Sonovue, a new contrast agent for ultrasound imaging*. Invest Radiol 2000;35:80-5.
- ⁵ Sporea I, Badea R, Martie A, et al. *Contrast enhanced ultrasound for the evaluation of focal liver lesions in daily practice. A multicenter study*. Med Ultras 2012;14:95-100.
- ⁶ Romanini L, Passamonti M, Aiani L, et al. *Economic assessment of CEUS for evaluation of focal liver lesions: a multicenter Italian experience*. Eur Radiol Suppl 2007;17(Suppl 6):F99-106.

Applicabilità delle nuove linee guida americane per l'ipertensione arteriosa nel setting della Medicina Generale

Andrea Zanchè¹, Massimo Catanuso², Adriana Di Gregorio², Annalisa Mazza³, Roberta Minisola⁴, Martina Musto⁵, Pietro Tasegian⁶

¹ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG, Teramo; ² Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Catania;

³ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Barletta-Andria-Trani; ⁴ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Palermo;

⁵ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Venezia; ⁶ Collaboratore Area CV SIMG Perugia

Applicability of the new American guidelines for arterial hypertension in the setting of General Practice

Summary. Hypertension is the most common risk factor for cardiovascular (CV) disease amenable to treatment. Many studies have demonstrated that hypertension treatment decreased CV morbidity and mortality. Nevertheless, the rate of hypertension control is still far from satisfactory; data from Health Search Database shows that only 54% of hypertensive patients reaches the blood pressure goal. Therefore, the recently released ACC/AHA high blood pressure guidelines underline the need for improving hypertension control rate, mostly in patients at high CV risk. Primary care is the most important setting to reach blood pressure control and maximum benefit in terms of CV risk reduction, therefore strategies are needed to increase the general practitioner confidence with clinical guidelines, making easier to apply in everyday clinical practice. The aim of this article is to discuss the latest blood pressure target and treatment recommendations and to evaluate their real applicability in primary care setting.

Introduzione

Nel corso della Sessione Scientifica 2017 dell'American Heart Association (AHA), tenutasi lo scorso novembre ad Anaheim in California, sono state presentate le nuove linee guida per la prevenzione, diagnosi, valutazione e gestione dell'ipertensione arteriosa¹.

Queste sono state rese note a distanza di qualche anno dalle ultime raccomandazioni sul tema del *Eighth Report of the Joint National Committee* (JNC 8)² (2014), del *Seventh Report of the Joint National Committee* (JNC 7)³ (2003) e dell'*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC)⁴ (2013) e contengono alcune fondamentali innovazioni che hanno stimolato importanti riflessioni nella comunità scientifica internazionale.

Scopo di questo articolo è presentare le principali novità in esse contenute e valutarne l'applicabilità nel complesso setting di cure della Medicina Generale (MG).

Nuove linee guida americane per l'ipertensione arteriosa: quali le novità?

Le novità contenute nelle nuove linee guida americane riguardano sostanzialmente i seguenti punti:

- a) classificazione dell'ipertensione arteriosa;
- b) target di trattamento;
- c) misurazione della pressione arteriosa;
- d) scelta del farmaco per l'avvio o il potenziamento del trattamento antipertensivo.

a) Nuova classificazione dell'ipertensione arteriosa: WHO to TREAT?

La vera "rivoluzione copernicana" si gioca intorno al nuovo modo di definire e classificare il soggetto affetto da ipertensione arteriosa sistemica proposto dagli autori.

Si definisce iperteso (Tab. I) un paziente con valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 130 mmHg o di pressione arteriosa diastolica (PAD) ≥ 80 mmHg. I pazienti affetti da ipertensione arteriosa possono classificarsi in Stadio 1 per valori di PAS

130-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg e in Stadio 2 per valori di PAS ≥ 140 mmHg o di PAD ≥ 90 mmHg. Rispetto alle precedenti raccomandazioni JNC 8, è abolita la categoria dei pazienti che erano considerati in uno stadio di "pre-ipertensione" (attualmente in Stadio 1); i pazienti con PAS 120-129 mmHg e PAD < 80 mmHg sono definiti con pressione arteriosa "elevata". Ne deriva che la pressione arteriosa può definirsi normale se la PAS < 120 mmHg e la PAD < 80 mmHg. Applicando la nuova definizione di ipertensione arteriosa ai 9623 pazienti americani con età ≥ 20 anni della *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHAHES) 2011-2013, la prevalenza di malattia raggiungerebbe il 46%. Nella Tabella I si confronta la classificazione proposta dalle linee guida dell'American Heart Association (AHA) 2017 con quella delle linee guida europee ESH/ESC 2013.

b) Target di trattamento: WHEN to TREAT?

La scelta di iniziare la terapia farmacologica nel paziente iperteso deve tener conto: 1)

TABELLA I.

Confronto tra le classificazioni dell'ipertensione arteriosa proposte dall'ACC/AHA 2017 e dall'ESH/ESC 2013.

| ACC/AHA 2017 | | ESH/ESC 2013 | |
|----------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Normale | PAS < 120 e PAD < 80 mmHg | Ottimale | PAS < 120 e PAD < 80 mmHg |
| Elevata | PAS 120-129 e PAD < 80 mmHg | Normale | PAS 120-129 e/o PAD 80-84 mmHg |
| Iperensione Stadio 1 | PAS 130-139 o PAD 80-89 mmHg | Normale alta | PAS 130-139 e/o PAD 85-89 mmHg |
| Iperensione Stadio 2 | PAS ≥ 140 o PAD 90 mmHg | Iperensione Grado 1 | PAS 140-159 e/o PAD 90-99 mmHg |
| | | Iperensione Grado 2 | PAS 160-179 e/o PAD 100-109 mmHg |
| | | Iperensione Grado 3 | PAS ≥ 180 e/o PAD ≥ 110 mmHg |

della presenza di malattia cardiovascolare nota, diabete mellito e malattia renale cronica; 2) del rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari (CV), calcolato attraverso l'algoritmo ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*).

Il trattamento finalizzato alla *prevenzione secondaria* di eventi CV ricorrenti deve essere intrapreso in tutti i pazienti con PAS ≥ 130 mmHg o con PAD ≥ 80 mmHg. Nell'ambito della *prevenzione primaria*, ovvero nella popolazione che non ha ancora presentato un primo evento CV e non presenta diabete mellito o malattia renale cronica al momento della diagnosi di ipertensione arteriosa, la decisione di trattare farmacologicamente deve essere presa nei pazienti con ipertensione di stadio 2 (PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg) e nei pazienti con ipertensione di stadio 1 (PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 80 mmHg) solo se il rischio CV a 10 anni, stimato con l'algoritmo ASCVD, è > 10%, quindi solo nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Questa indicazione limita di fatto l'impatto sull'utilizzo della terapia farmacologica anti-ipertensiva, che sarebbe potuto derivare dall'abbassamento della soglia diagnostica e dal conseguente incremento della prevalenza dei soggetti classificabili come ipertesi.

Per tutte le categorie di pazienti in cui è raccomandato il trattamento farmacologico, il goal terapeutico è dato dal mantenimento di livelli di pressione arteriosa inferiori a 130/90 mmHg.

È in queste raccomandazioni che le nuove linee guida differiscono in maniera sostanziale da quelle precedentemente elaborate da altre società scientifiche.

Il motivo di ciò è da ricercarsi nel fatto che la

maggior parte delle nuove raccomandazioni poggia sui dati derivanti dallo studio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Interventional Trial*)⁵, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2015. Questo studio ha randomizzato 9341 soggetti ipertesi non diabetici con PAD > 130 mmHg e rischio CV elevato a trattamento intensivo (target PAS < 120 mmHg) verso trattamento standard (target PAS < 140 mmHg). Il follow-up è stato di circa 3 anni. L'outcome primario era costituito da un composito di infarto del miocardio e altre sindromi coronariche, ictus, scompenso cardiaco e morte CV. È stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'end-point primario pari al 25% nel braccio che aveva seguito un controllo intensivo rispetto a quello standard (HR 0,75, IC 95% 0,65-0,89; p < 0,001). In questo trial clinico randomizzato gli effetti sulla pressione arteriosa diastolica non sono stati presi in considerazione.

c) Modalità di misurazione della pressione arteriosa

La definizione di ipertensione arteriosa adottata dalle nuove linee guida (PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 80 mmHg) si riferisce a valori ottenuti attraverso la misurazione ambulatoriale (PA clinica o ambulatoriale), effettuata calcolando la media di ≥ 2 rilevazioni ottenute in ≥ 2 occasioni.

La modalità di misurazione da parte del personale sanitario deve seguire un determinato standard (Tab. II).

La diagnosi deve essere successivamente confermata con la misurazione "fuori ambulatorio" (out-of-office), ovvero attraverso la misurazione domiciliare (*Home Blood Pressure Measurement*, HBPM) e/o

la misurazione automatizzata (*Ambulatory Blood Pressure Measurement*, ABPM), che può essere giornaliera (daytime ABPM, dalle 9 del mattino alle 9 di sera), notturna (night-time ABPM, dall'1 della notte alle 6 del mattino) o nelle 24 ore (24h-ABPM).

A prescindere dalla sua importanza nella conferma diagnostica del sospetto di ipertensione nel paziente con PA ambulatoriale elevata, la misurazione al di fuori dell'ambulatorio medico risulta fondamentale nella diagnosi nei casi di sospetta ipertensione da camice bianco e/o di ipertensione mascherata.

La PA ambulatoriale è solitamente maggiore rispetto alla PA out-of-office (sia HBPM che ABPM), e tale differenza aumenta all'aumentare della PA ambulatoriale.

L'elemento di certo innovativo delle linee guida americane è rappresentato dall'equiparazione dei valori ottenuti attraverso la misurazione ambulatoriale (PA ambulatoriale) con quelli ottenuti nella misurazione domiciliare (HBPM) e automatizzata giornaliera (ABPM giornaliera) per valori fino a 130/80 mmHg (Tab. III). Alla base di queste raccomandazioni vi sono le evidenze derivanti da una Systematic Review⁶ condotta dagli stessi autori, e nella quale hanno un peso importante i dati derivanti dal già citato studio SPRINT.

Tra le varie obiezioni mosse a questo trial clinico dalla comunità scientifica ve ne sono alcune di tipo metodologico legate alla modalità di rilevazione della pressione arteriosa.

Nel trial SPRINT i pazienti arruolati venivano lasciati soli e in assenza di personale sanitario in una stanza per cinque minuti, trascorsi i quali la pressione arteriosa veniva rilevata attraverso tre misurazio-

TABELLA II.

Principali step da seguire per una corretta misurazione della PA in ambulatorio (da Whelton et al., mod.)¹.

| | Istruzioni specifiche |
|---|---|
| Step 1: preparare adeguatamente il paziente | <ol style="list-style-type: none"> 1. Lasciare il paziente tranquillo, seduto su una sedia comoda munita di schienale (piedi sul pavimento) per più di 5 minuti 2. Il paziente deve evitare di assumere caffeina, compiere esercizi fisici pesanti e fumare nei 30 minuti che precedono la misurazione 3. Assicurarsi che il paziente abbia svuotato la vescica. 4. Sia il paziente che l'osservatore dovrebbero evitare di parlare prima o durante la misurazione 5. Rimuovere tutti gli indumenti che coprono la sede del posizionamento del bracciale 6. Le misurazioni fatte mentre il paziente è seduto o sdraiato su un lettino non soddisfano questi criteri |
| Step 2: utilizzare una tecnica corretta per la misurazione della PA | <ol style="list-style-type: none"> 1. Utilizzare un dispositivo di misurazione della pressione che sia stato validato e assicurarsi che il dispositivo sia calibrato periodicamente 2. Sostenere il braccio del paziente (per esempio appoggiato su una scrivania) 3. Posizionare la parte centrale del bracciale sul braccio del paziente all'altezza dell'atrio destro (il punto medio dello sterno) 4. Utilizzare la misura corretta del bracciale, in modo tale che il manicotto interno di gomma (= la lunghezza della camera d'aria del bracciale) dovrebbe coprire almeno l'80% della circonferenza del braccio 5. Possono essere utilizzati per le letture auscultatorie il diaframma dello stetoscopio o la campana |
| Step 3: prendere le misure appropriate per la corretta diagnosi e il trattamento di una PA elevata | <ol style="list-style-type: none"> 1. Al primo controllo, misurare la PA in entrambe le braccia. Per le successive rilevazioni, utilizzare sempre il braccio dove abbiamo riscontrato il valore pressorio maggiore 2. Effettuare misurazioni distanziate ogni 1-2 minuti 3. Per le determinazioni auscultatorie, utilizzare una stima ponderata della pressione di oblitterazione del polso radiale per stimare la sistolica. Gonfiare il bracciale 20-30 mmHg sopra questo livello per una determinazione auscultatoria del livello pressorio 4. Per le letture auscultatorie, sgonfiare la pressione della cuffia di 2 mmHg al secondo, e ascoltare i suoni di Korotkoff |
| Step 4: documentare accuratamente le letture della PA | <ol style="list-style-type: none"> 1. Registrare la sistolica e la diastolica. Se si utilizza la tecnica auscultatoria, registrare la sistolica e la diastolica rispettivamente all'inizio del primo tono di Korotkoff e alla scomparsa di tutti i toni di Korotkoff 2. Porre attenzione al farmaco antipertensivo assunto dal paziente prima della misurazione |
| Step 5: media delle letture | Utilizzare una media di 2 o più letture ottenute in 2 o più occasioni per identificare il valore individuale pressorio |
| Step 6: fornire le letture pressorie al paziente | Fornire al paziente le letture pressorie rilevate sia verbalmente che scritte |

ni, ciascuna intervallata da un minuto, con un device automatico standardizzato (HEM-907 XL; Omron Healthcare). Questo approccio, chiamato da Kjeldsen et al.⁷ *unattended AOBP, Automatic Office Blood Pressure* (Misurazione automatica ambulatoriale della PA non assistita) è sostanzialmente identico alla misurazione automatica ambulatoriale della pressione arteriosa (*Automatic Office Blood Pressure, AOBP*) in presenza dell'esaminatore, con la principale differenza che si pone l'obiettivo, rispetto a quest'ultimo, di minimizzare l'effetto camice bianco.

Di certo la metodica dell'AOBP non costituisce la modalità standard di misurazione in diversi setting di cura, tra cui quello delle

TABELLA III.

Corrispondenza tra i valori pressori misurati con diverse metodiche.

| PA Clinica | HBPM | ABPM giornaliera | ABPM Notturna | ABPM 24h |
|------------|--------|------------------|---------------|----------|
| 120/80 | 120/80 | 120/80 | 100/65 | 115/75 |
| 130/80 | 130/80 | 130/80 | 110/65 | 125/75 |
| 140/90 | 135/85 | 135/85 | 120/70 | 130/80 |
| 160/100 | 145/90 | 145/90 | 140/85 | 145/90 |

cure primarie. Non è facilmente verificabile se tale approccio produca valori equiparabili a quelli clinici convenzionali nella real life. Un sottostudio⁸ condotto su 897 pazienti arruolati nello SPRINT ha dimostrato che i

valori ottenuti nei due bracci dello studio al ventisettesimo mese attraverso la modalità di misurazione utilizzata (AOBP) risultavano superiori, o tutt'al più simili, alla PA clinica rilevata con ABPM giornaliero, notturno

o nelle 24 ore, e non inferiori, come ci si sarebbe aspettato.

In un editoriale a commento di questo studio Parati G. et al.⁹ hanno evidenziato che la scelta della AOBP come tecnica di misurazione della PA clinica per evitare l'effetto camice bianco, oltre a rendere i risultati del trial SPRINT meno confrontabili con quelli di altri trials che hanno utilizzato tecniche di misurazione diverse, potrebbe anche aver prodotto un evidente bias nell'interpretazione dei risultati.

Un recentissimo studio su 158 pazienti¹⁰, condotto in un setting di cure primarie, ha confrontato diverse tecniche di misurazione, tra cui la AOBP, la misurazione assistita con metodo auscultatorio e la HBPM, dimostrando che i valori pressori ottenuti in ambulatorio in maniera "assistita" e non "assistita" erano equiparabili, mentre entrambi risultavano superiori rispetto ai valori delle misurazioni domiciliari.

d) Scelta del farmaco per l'avvio e il potenziamento della terapia antipertensiva: *How to Treat?*

Le linee guida raccomandano l'avvio della terapia antipertensiva con una qualsiasi delle classi di farmaci considerate di prima linea: diuretici tiazidici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB). I beta bloccanti, invece, rivestono ancora un ruolo di prima linea, in accordo con le meno recenti linee guida europee, solo nel paziente iperteso con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco. Tale raccomandazione poggia sostanzialmente sui dati derivanti dalla già citata Review Sistemática di Reboussin DM et al.⁶, pubblicata in accompagnamento alle linee guida.

Questo studio ha utilizzato una tecnica, la metanalisi a rete, o network meta-analysis, che offre l'importante vantaggio di "inglobare" in un'unica analisi tutte le evidenze disponibili quando si presenta l'esigenza di confrontare tre o più trattamenti destinati alla medesima indicazione clinica, consentendo di gestire al meglio le situazioni di confronto multiplo.

Sono stati presi in esame 58 RCTs che includevano 152,379 pazienti osservati per 3,5 anni di follow-up. Gli outcomes considerati sono stati mortalità totale, mortalità CV, eventi CV maggiori, infarto del miocardio, scom-

penso cardiaco e stroke. I risultati hanno evidenziato che nessuna classe farmacologica (ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti o beta-bloccanti) è significativamente migliore dei diuretici tiazidici come terapia di prima linea per tutti gli outcomes considerati. L'utilizzo dei diuretici tiazidici si associa a un rischio minore di stroke (RR 1,30, IC 95% 1,10-1,60) ed eventi CV (RR 1,20, IC 95% 1,20-1,40) rispetto ai beta-bloccanti e a un minor rischio di scompenso cardiaco (RR 1,30, IC 95% 1,30-1,60) rispetto ai calcio-antagonisti in maniera statisticamente significativa. Inoltre si è evidenziata la tendenza, non statisticamente significativa, che l'uso dei diuretici tiazidici sia associato a un minor rischio di mortalità totale (RR 1,10 IC 95% 0,98-1,20) e mortalità CV (RR 1,20 IC 95% 0,98-1,40) rispetto ai beta-bloccanti.

Queste evidenze confermano i dati ottenuti da una precedente metanalisi di Ptay et al.¹¹, che aveva utilizzato la stessa tecnica della network metanalisi nell'analisi statistica dei dati.

I farmaci beta-bloccanti sono pertanto da considerare farmaci di seconda linea nel paziente iperteso senza altra patologia CV. Ciò si pone da tempo in contrasto con quanto raccomandato dalle linee guida europee. In queste si era ribadito quanto già affermato nelle precedenti edizioni 2003 e 2007, e cioè che la maggior parte del beneficio del trattamento antipertensivo sia legato alla riduzione della pressione arteriosa di per sé e risulti largamente indipendente dal farmaco impiegato. Secondo gli autori, sebbene appaiano occasionalmente metanalisi che richiamino la superiorità per una classe di farmaci rispetto alle altre per alcuni outcomes¹²⁻¹³, questo risulta largamente dipendente da un "bias" di selezione dei trials e le più ampie metanalisi disponibili non evidenziano rilevanti differenze cliniche tra le varie classi di farmaci¹⁴⁻¹⁶. Ciò si traduce col fatto che, secondo le raccomandazioni europee tutt'ora in vigore, tutte le classi di farmaci, inclusi i beta-bloccanti, possono essere impiegati per l'inizio e la continuazione della terapia antipertensiva, sia in monoterapia che in associazione.

Tutte le linee guida sono concordi sul fatto che l'utilizzo simultaneo di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e inibitori della renina sia potenzialmente pericoloso e non debba essere usato come

approccio terapeutico nel paziente iperteso (Classe III, Livello A)¹⁷⁻¹⁹.

Riguardo la modalità di avvio della terapia antipertensiva con una o più molecole, le linee guida americane indicano di iniziare il trattamento con un solo farmaco nei pazienti con ipertensione di grado I (PA 130-139/80-89 mmHg), nei quali l'obiettivo terapeutico deve essere < 130/80 mmHg. La titolazione del farmaco e/o l'aggiunta di un altro principio attivo devono essere incoraggiati per il raggiungimento del target.

Nei pazienti con un'ipertensione di grado II o in quelli con una media di rilevazioni pressorie > 20/10 mmHg rispetto al target pressorio consigliano, invece, di iniziare con un'associazione di due farmaci antipertensivi appartenenti alla prima linea, da assumere separatamente o in associazione a dose fissa in un'unica compressa, formulazione quest'ultima da preferire per migliorare la compliance del paziente stesso.

Il vantaggio di iniziare il trattamento in monoterapia, risiede nel fatto che usando un singolo farmaco si è in grado di valutarne l'effettiva efficacia antipertensiva e gli eventuali possibili eventi avversi. D'altro canto, quando il farmaco utilizzato in monoterapia è inefficace o solo parzialmente efficace, trovare un farmaco alternativo che sia più efficace o meglio tollerato, spesso rappresenta un percorso difficile, in quanto incide negativamente sull'aderenza terapeutica, specie nel setting della MG. Inoltre una metanalisi di 40 studi ha dimostrato che la combinazione di due farmaci antipertensivi ha un'efficacia superiore a quanto ottenuto con l'incremento del dosaggio di un singolo farmaco²⁰. Complessivamente, il suggerimento fornito dalle nuove linee guida americane, come del resto anche dalle linee guida europee, è quello di considerare la terapia di associazione come step terapeutico iniziale in pazienti ad alto rischio o con valori di pressione arteriosa molto elevati.

Applicabilità delle linee guida americane al setting della MG

Gestione dell'ipertensione arteriosa nel setting delle cure primarie in Italia.

I dati del X rapporto di Health Search²¹ evidenziano che i pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa (ICD-9-CM: 401-405.x) sono in Italia 303.967, con una prevalenza di

patologia che si attesta di poco al di sotto del 30% (28,09% nel 2015). La prevalenza di ipertensione aumenta all'aumentare dell'età e raggiunge il picco massimo tra i soggetti di 85-89 anni (78,7% nel 2015), ovvero nella fascia di età spesso gravata da elevati gradi di comorbidità e condizioni di fragilità.

Nel setting assistenziale della MG aderente al *network* HS i soggetti con ipertensione arteriosa, nel 2015, hanno assorbito il 67,4% di tutte le prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN; inoltre, questi pazienti hanno pesato per il 50,9% delle richieste di visite specialistiche e per il 49,7% degli accertamenti generando il 58,5% dei contatti con il medico di medicina generale (MMG).

Come ampiamente approfondito nel Rapporto Osservasalute 2016²² la MG rappresenta il principale ambito assistenziale chiamato a governare il problema della multicronicità, tenendo in considerazione le peculiarità del singolo paziente e le caratteristiche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in cui opera.

La prevalenza di pazienti con multicronicità (ovvero con almeno 2 tra 9 patologie croniche quali ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo II, ictus ischemico, malattie ischemiche del cuore, scompenso cardiaco, asma bronchiale, BPCO, osteoartrosi e disturbi tiroidei) in carico alla MG del *network* HS risulta in crescita dal 2011 (21,9%) al 2015 (23,7%).

I 2/3 di questi pazienti risulta essere in politerapia farmacologica, ossia con cinque o più farmaci differenti.

L'applicabilità delle linee guida elaborate dalle società scientifiche nazionali e internazionali può e deve tener conto di questa situazione, considerando che la maggior parte delle raccomandazioni poggiano su studi clinici condotti su una popolazione selezionata, spesso profondamente lontana dalla realtà appena descritta.

Criticità e punti di discussione

Quando decidere di trattare un paziente? Come e quando iniziare un trattamento? Per quanto tempo proseguirlo? Quali target raggiungere? La risposta a queste domande deve necessariamente considerare l'equilibrio complesso tra età, comorbidità e fragilità.

Un recente documento di consenso ESH/EUGMS²³ sottolinea la necessità di distin-

guere tra pazienti ipertesi anziani di età compresa tra 60 e 70 anni e ipertesi "grandi anziani", di età superiore a 80 anni.

Secondo gli autori, infatti, quest'ultimo gruppo, per incidenza e prevalenza di fragilità, comorbidità e perdita dell'autonomia, necessita di una caratterizzazione a sé stante.

Le linee guida ESH/ESC 2014 raccomandano nei pazienti ultraottantenni con PAS \geq 160 mmHg di ridurre la PAS tra 140 e 150 mmHg, purché questi siano in buone condizioni fisiche e mentali. L'eterogeneità della popolazione anziana reale, tuttavia, rende molto ardua, se non impossibile, la definizione di un target pressorio univoco per tutta la categoria. Negli anziani in buona condizione di salute globale o fit, è infatti auspicabile un trattamento antiipertensivo simile a quello per i soggetti di età inferiore a 65 anni²⁴, che è in grado di produrre un beneficio addirittura maggiore rispetto a quello ottenuto nei più giovani, dato il maggior rischio CV che caratterizza l'età avanzata. Questo vantaggio si estende tra l'altro anche ai soggetti con più di 80 anni²⁵. Lo studio HYVET (*HYpertension in Very Elderly Trial*)²⁶, infatti, ha dimostrato che la terapia di associazione con perindopril e indapamide mirata a valori di PAS < 160 mmHg, è in grado di ridurre l'incidenza di ictus sia ischemico che emorragico, scompenso cardiaco nonché mortalità totale e CV, nei pazienti ipertesi ultraottantenni.

Il più recente studio SPRINT Senior²⁷ è stato condotto su 2636 ipertesi ad alto rischio CV, ma con età \geq 75 anni. In questi il controllo intensivo con target < 120 mmHg ha mostrato un vantaggio significativo sull'end-point primario rispetto al trattamento standard con target < 140 mmHg

(HR 0,66; 95% IC 0,51-0,85, $p < 0,001$).

I risultati di questi grandi trials, tuttavia, sono stati ottenuti in soggetti con bassa prevalenza di ipotensione ortostatica, diabete e demenza e quindi non sembrano rappresentativi della popolazione anziana reale, in cui si riscontra un'elevata incidenza di fragilità, disabilità, comorbidità e deficit cognitivi. In quest'ultimo tipo di pazienti, una strategia antiipertensiva aggressiva, può infatti produrre anche effetti negativi, quali un aumento del rischio di sviluppo di un deficit cognitivo, nonché quello di cadute e fratture, in particolar modo di femore.

La ridefinizione dei target apre delle criticità importanti sulla loro effettiva applicazione nella pratica clinica quotidiana. Prendendo in considerazione i meno ambiziosi obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida europee è già possibile osservare una certa difficoltà nel raggiungimento di un soddisfacente controllo pressorio nella popolazione ipertesa trattata da MMG afferenti al *network* HealthSearch e al *network* GPG. Nella Tabella IV sono illustrati i livelli di performance nel raggiungimento dei target pressori per varie categorie di pazienti confrontati con il livello accettabile di performance (LAP) nei due *network*. I dati mostrano come il target < 140/90 mmHg sia raggiunto solo nella metà dei casi nei pazienti con meno di 80 anni. La performance migliora (76,92%) negli ottuagenari, per i quali il target è meno stringente (< 150/90 mmHg). Nei pazienti ipertesi e diabetici, che costituiscono l'11,6% del totale dei pazienti afferenti ai medici HealthSearch, il target < 140/85 mmHg è raggiunto nel 70% dei casi (LAP 50%). Due possono considerarsi i fattori in grado di condizionare il raggiungimento del target: l'intensità del trattamento

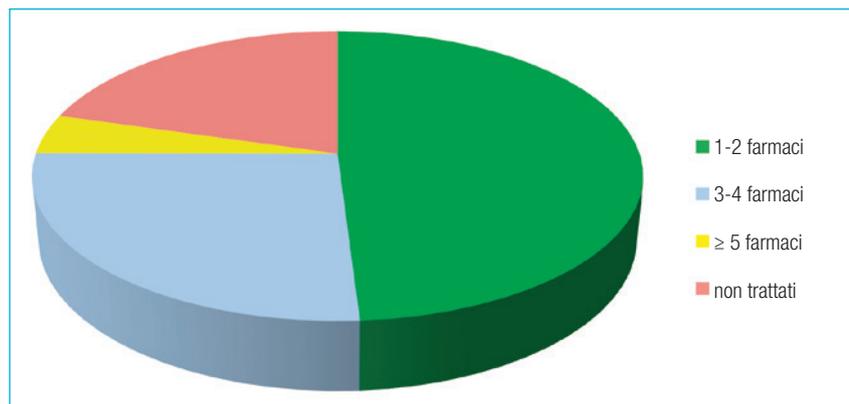
TABELLA IV.

Livelli di performance nel raggiungimento di determinati target pressori nella popolazione dei networks Health Search e GPG confrontati con il Livello Accettabile di Performance (LAP).

| Target pressorio | HS | GPG network | LAP |
|----------------------------|--------|-------------|-----|
| PA < 140/90 pz < 80aa | 54,55% | 48,09% | 60% |
| PA < 150/90 pz \geq 80aa | 76,92% | 66,61% | 60% |
| PA \leq 140/85 diabetici | 70,37% | 60,63% | 50% |
| PA < 140/90 coronaropatici | 63,16% | 54,50% | 70% |
| PA < 140/90 ictus/TIA | 62,96% | 48,50% | 50% |

FIGURA 1.

Intensità di trattamento (n° farmaci) nei pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa.



e l'aderenza terapeutica.

I dati di HS mostrano che il 43% dei pazienti con ipertensione arteriosa non sono a target, quindi sono pazienti con PA $\geq 140/90$ mmHg; di questi, il 49% sono trattati con 1 o 2 farmaci, il 26,1% con 3-4, il 4,4% con > 5 ; il 20,5% non riceve alcun trattamento (Fig. 1).

È evidente che il miglioramento delle performance vada di pari passo con una maggiore intensità di trattamento. È altrettanto chiaro che una maggiore intensità del trattamento, in particolar modo nei pazienti con multimorbilità, vada a ripercuotersi inevitabilmente sulla polifarmacoterapia e sull'aderenza terapeutica. Questo si verifica per diversi motivi, tra i quali l'aumento degli effetti collaterali, della complessità dello schema terapeutico e dei costi da sostenere per il paziente. Secondo i dati OSMED del 2014 solo la metà dei pazienti ipertesi è aderente al trattamento (55,5%); l'aderenza è di gran lunga superiore nei pazienti già in trattamento rispetto ai nuovi trattati (60% vs 24%), tende ad aumentare con l'età ed è superiore nei pazienti con diabete o progresso evento CV (66,6%) rispetto ai pazienti senza comorbidità (53,2%), il che spiegherebbe perché in questi pazienti il target pressorio è raggiunto con maggior frequenza.

Conclusioni

Operare nel setting di cure della MG, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale e dell'allungamento dell'aspettativa di vita, sta diventando negli anni compito assai complesso. La

popolazione con comorbilità e in polifarmacoterapia è quella che con una frequenza sempre maggiore esegue accessi presso gli ambulatori delle cure primarie. Le raccomandazioni delle linee guida, basandosi su evidenze ottenute da trials condotti su popolazioni accuratamente selezionate, sono solo in parte applicabili a questa realtà. Il trattamento delle patologie croniche, tra cui l'ipertensione arteriosa non può prescindere da un approccio olistico, che miri a curare il paziente in toto più che la singola patologia.

Bibliografia

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000066. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-71.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society

of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.

- Sprint Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Eng J Med 2015;373:2103-16.
- Reboussin DM, Allen NB, Grisword ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017: HYP.0000000000000067. doi: 10.1161/HYP.0000000000000067
- Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, et al. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. Hypertension 2016;67:808-12.
- Drawz PE, Pajewski NM, Bates J, et al. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. Hypertension 2017;69:42-50.
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. SPRINT blood pressure: sprinting back to Smirk's basal blood pressure? Hypertension 2017;69:15-9.
- Bauer F, Seibert FS, Rohn B, et al. Attended versus unattended blood pressure measurement in a real life setting novelty and significance. Hypertension 2018;71:243-9.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003;289:2534-44.
- Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. J Hypertens 2009;27:1136-51.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012;33:2088-97.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular

- events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
- ¹⁶ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials.* *Lancet* 2003;362:1527-35.
- ¹⁷ Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy.* *N Eng J Med* 2013;369:1892-903.
- ¹⁸ Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. *Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes.* *N Eng J Med* 2012;367:2204-13.
- ¹⁹ Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.* *N Eng J Med* 2008;358:1547-59.
- ²⁰ Wald DS, Law M, Morris JK, et al. *Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials.* *Am J Med* 2009;122:290-300.
- ²¹ X Report Health Search. *Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.* Edizione 2017.
- ²² www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2016.
- ²³ Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. *An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects.* *Hypertension* 2016;67:820-5.
- ²⁴ Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. *Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials.* *Br Med J* 2008
- ²⁵ Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.* *N Engl J Med* 2008;336:121-3.
- ²⁶ Beckett NS et al. *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.* *N Eng J Med* 2008;358:1887-98.
- ²⁷ Bavish C, Bangladore S, Messerli FH. *Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients.* *JACC* 2017;69:486-93.

Qualità delle cure ... ed età del dottore

a cura di Martina Musto, Gabriella Pesolillo, Antonio Votino

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, SIMG

È di qualche settimana fa un articolo della sezione Opinioni del *New York Times* che tratta di dottori ed età. L'autore, uno specializzando in cardiologia della Duke University che ha scritto un libro su come la medicina moderna abbia cambiato il fine vita, ci teneva a far notare che l'età è spesso un problema per i medici. Infatti, sostiene lui, nulla è più rassicurante per un paziente di un dottore dai capelli grigi che si avvicina al suo capezzale. E lo stesso vale per i familiari, che faticano a comprendere come un ventinovenne possa già essere in grado di prendersi cura di un malato.

E anche dal punto di vista degli studenti, degli interni, degli specializzandi e dei corsisti, è ancora diffusa, a suo dire, la convinzione che serva affollarsi attorno ai professori per raccogliere ogni loro parola e perla di saggezza, perché "ci manca l'esperienza"...

La parte più interessante dell'articolo arriva in seconda battuta, quando il collega, da bravo figlio della medicina basata sulle evidenze, inizia a fare riferimento ad articoli scientifici in merito. E così viene fuori una revisione sistematica pubblicata nel 2005 su *Annals of Internal Medicine* che indaga la relazione tra l'esperienza clinica e la qualità delle cure erogate, con una relazione inversa tra le due ed uno solo dei 62 studi analizzati che evidenzia una relazione diretta. E il risultato non cambia se si utilizzano solo gli studi con misure di esito più oggettive.

Più recentemente, in un articolo del 2017, alcuni ricercatori dell'università di Harvard hanno condotto uno studio osservazionale su 736mila pazienti over 65 e i quasi

19mila medici che si sono occupati di loro, utilizzando come misure principali di esito la mortalità a 30 giorni e la spesa generata. Ebbene, essi hanno osservato che anche all'interno dello stesso ospedale i pazienti accuditi da dottori più giovani avevano un rischio minore di morire. E hanno quantificato questo rischio in modo peculiare: comparandolo al beneficio che apportano le statine in prevenzione primaria o i betabloccanti nei pazienti con infarto del miocardio. In effetti, sono quantitativamente identici. Altri studi citati dimostrano che i dottori con meno esperienza ordinano meno test diagnostici inutili, hanno meno probabilità di essere sottoposti a provvedimenti disciplinari o di essere chiamati a rispondere di prescrizione impropria di oppioidi o di altre sostanze controllate.

Quali le possibili spiegazioni? Nell'articolo del *New York Times* si ipotizza che i dottori più giovani siano più propensi ad adottare pratiche innovative, o a prescrivere farmaci con meno effetti collaterali, oppure a imparare procedure nuove. Inoltre, sembrerebbe che crescere in un'epoca con meno paternalismo serva a mettere il paziente al centro, anche e soprattutto nel fine vita. E si cita un altro studio, sempre osservazionale, dal quale emerge che i medici più giovani sono più propensi a seguire le linee guida e comunicare la prognosi a pazienti terminali, discutendo con loro prima dei colleghi con più esperienza, delle varie opzioni disponibili per il fine vita.

"Sono studi di oltreoceano", direte voi lettori, sono studi osservazionali, la metanalisi è ormai vecchia.

Ci sono mille altri motivi per non dare impor-

tanza a questo articolo, ma vorrei lasciarvi con due buoni motivi per tenerlo a cuore.

Il primo: non ci sono studi, al momento, che dimostrino il contrario, e cioè che con l'anzianità di servizio ed una maggiore esperienza si ottengono risultati migliori per i pazienti.

Il secondo: dobbiamo essere noi giovani medici i primi a credere di valere almeno quanto i colleghi con più esperienza alle spalle e, anzi, che anche loro potrebbero imparare da noi. Senza dimenticare che con il passare degli anni non dobbiamo abbandonare il vizio di controllare le ultime linee guida sullo smartphone, di cercare su Pubmed quella malattia di cui avevamo sentito parlare all'università ma che non abbiamo poi mai incontrato e che adesso non ricordiamo più, di andare a rivedere tutte le cause di quel sintomo che stavolta "non quadra" e di mantenere viva la voglia di imparare, anche dai pazienti.

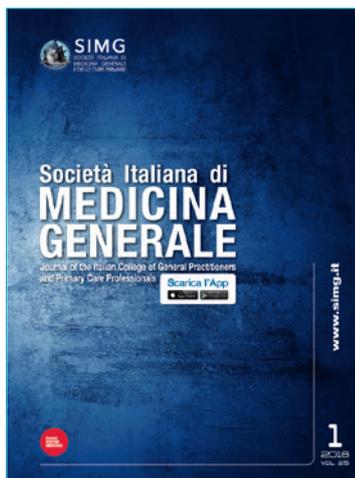
Bibliografia di riferimento

Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. *Systematic review: the relationship between clinical experience and quality of health care.* Ann Intern Med 2005;142:260-73.

Keating NL, Landrum MB, Rogers SO, et al. *Physician factors associated with discussions about end-of-life care.* Cancer 2010;116:998-1006.

Tsugawa Y, Newhouse JP, Zaslavsky AM, et al. *Physician age and outcomes in elderly patients in hospital in the US: observational study.* BMJ 2017; 357:j1797.

Warraich HJ. *For doctors, age may be more than a number.* www.nytimes.com/2018/01/06/opinion/sunday/for-doctors-age-may-be-more-than-a-number.html.



Istruzioni per gli Autori



<https://goo.gl/P5PNws>

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

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

Articoli

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

Casi Clinici

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

Iconografia

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

Bibliografia Essenziale

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

HS - Newsletter

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



N.2 VOL.25 MARZO-APRILE 2018

La diagnosi di lombalgia e lombosciatalgia in Medicina Generale: epidemiologia ed appropriatezza delle indagini diagnostiche a cura del Dott. Claudio Polistina..... 2

Appropriatezza di impiego di Ciproterone Acetato / Etinilestradiolo nel setting della Medicina Generale italiana
Francesco Lapi, Monica Simonetti, Iacopo Cricelli, Claudio Cricelli, Nicoletta Cassano, Gino A. Vena..... 6

Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali..... 8

Health Search Dashboard e Comunicazioni..... 9

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

La diagnosi di lombalgia e lombosciatalgia in Medicina Generale: epidemiologia ed appropriatezza delle indagini diagnostiche

La causa di dolore acuto con maggior prevalenza nel setting della Medicina Generale è rappresentata dal **“mal di schiena”**. Si stima che circa l'80% della popolazione soffra almeno una volta nel corso della vita di lombalgia, ed il 20% una volta all'anno, con percentuali maggiori tra le persone in attività lavorativa. Tale condizione clinica **rappresenta un motivo di ricorso frequente al Medico di Medicina Generale (MMG)**, all'ortopedico e al neurochirurgo e costituisce la terza causa più frequente di intervento chirurgico.

pag. 2

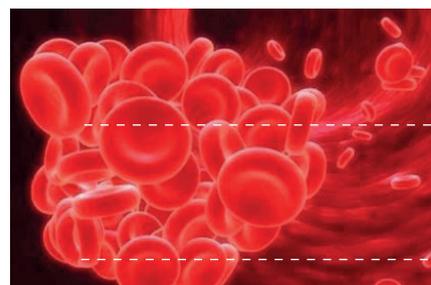


RICERCA INTERNAZIONALE

Appropriatezza di impiego di Ciproterone Acetato / Etinilestradiolo nel setting della Medicina Generale italiana

Nel giugno 2013 i Medici di Medicina Generale (MMG) hanno ricevuto una **nota informativa importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**, in cui si comunicavano gli esiti di una revisione sul rischio di eventi tromboembolici e sui benefici dei farmaci contenenti Ciproterone acetato 2 mg ed Etinilestradiolo 35 mcg (CPA/EE).

pag. 6



CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (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

La diagnosi di lombalgia e lombosciatalgia in Medicina Generale: epidemiologia ed appropriatezza delle indagini diagnostiche

A cura del Dott. **Claudio Polistina**

Panorama

La causa di dolore acuto con maggior prevalenza nel setting della Medicina Generale è rappresentata dal “mal di schiena”.

Si stima che circa l'80% della popolazione soffra almeno una volta nel corso della vita di lombalgia, ed il 20% una volta all'anno, con percentuali maggiori tra le persone in attività lavorativa. Tale condizione clinica **rappresenta un motivo di ricorso frequente al Medico di Medicina Generale (MMG)**, all'ortopedico e al neurochirurgo e costituisce la terza causa più frequente di intervento chirurgico.

Spesso il mal di schiena viene trattato in modo non ottimale, anche a causa di una diagnosi non del tutto appropriata. **Al fine di giungere a una corretta e tempestiva diagnosi, il paziente deve essere sottoposto a un'anamnesi accurata e a un esame fisico completo** che riguardi anche la situazione vascolare, urinaria e pelvica in senso generale; ciò per escludere la presenza di una patologia spinale grave o altre patologie non spinali potenzialmente correlabili al dolore. I fattori ai quali è necessario prestare attenzione sono: l'età del paziente, l'esistenza di un trauma pregresso, una condizione di immunodepressione, la risposta a precedenti trattamenti, un dolore che peggiora col riposo, la presenza di infezioni urinarie o in altra sede, l'uso prolungato di corticosteroidi.

Esclusa l'esistenza di segnali d'allarme, si può giungere clinicamente a una diagnosi di lombalgia o lombosciatalgia. La prima è caratterizzata da dolore localizzato nella regione lombosacrale, nelle natiche e nelle cosce. La lombosciatalgia, invece, è per definizione un dolore che si irradia al polpaccio e fino ai piedi. Se la sintomatologia

si risolve entro un mese, come accade in più del 90% dei casi, si parla di eventi acuti; se, invece, la sintomatologia persiste oltre si tratta di forme persistenti o croniche.

Sia nel caso di lombalgia che della lombosciatalgia l'approccio iniziale al problema è simile: **durante il primo mese di disturbi non sono indicati esami diagnostici**. Inoltre, se non sono presenti segni di allarme all'anamnesi o all'esame clinico, non è necessario procedere all'esecuzione della radiografia entro i primi tre mesi di dolore lombare. **Diversi studi hanno dimostrato che la diagnostica per immagini (radiografie-Rx e risonanza magnetica-RM) risulta utile solo in casi sporadici**: le linee guida internazionali raccomandano la diagnostica per immagini nella lombalgia soltanto in presenza di deficit neurologici severi o progressivi, nel sospetto di una grave patologia sottostante, nello studio di pazienti candidati alla chirurgia od all'iniezione epidurale di steroidi. In tale contesto, risulta essenziale monitorare come questa problematica clinica impatti sulla Medicina Generale e come il MMG affronti l'iter diagnostico. **Mediante l'impiego dei dati Health Search (HS) è stato condotto uno studio volto a fornire il quadro epidemiologico e completo della lombalgia, nonché della loro gestione in fase di diagnosi da parte del MMG.**

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 Lombalgia e Lombosciatalgia, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore**: numero di soggetti con una diagnosi di Lombalgia e Lombosciatalgia (ICD9 CM: 724.2* e 722.10) nel 2015;
- **denominatore**: numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2015.

Prevalenza (%) di impiego di esami diagnostici per Lombalgia e Lombosciatalgia, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore**: numero di soggetti con almeno una richiesta di Rx della colonna lombosacrale e di RM della colonna lombosacrale nell'anno 2015;
- **denominatore**: numero di individui con una diagnosi di Lombalgia e Lombosciatalgia (ICD9 CM: 724.2* e 722.10) nel 2015.

Tutte le analisi sono state stratificate per sesso, età e regione di residenza.

Il ricorso alle indagini diagnostiche per immagini è stato valutato anche in termini della latenza temporale intercorsa tra la richiesta dell'esame e la diagnosi di lombalgia/lombosciatalgia riportata dal MMG nella cartella clinica.

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di 1.062.218 assistiti degli 800 MMG ricercatori HS al 31/12/2015, **sono stati identificati 346.871 soggetti con una diagnosi di lombalgia o lombosciatalgia, per una prevalenza complessiva di 31,1%**. La diagnosi di lombalgia ha riguardato il 24,0% della popolazione in studio, mentre quella di lombosciatalgia il 9,7%.

Analizzando complessivamente le due diagnosi in studio non si evidenziano

differenze per genere; tuttavia, analizzando separatamente le due diagnosi, si osserva che la diagnosi di lombalgia è leggermente più frequente tra gli uomini (24,4% M vs. 23,6% F), mentre quella di lombosciatalgia tra le donne (9,1% M vs. 10,3% F). **La prevalenza di entrambe le diagnosi aumenta al crescere dell'età**, fino ai 64 anni, per poi calare leggermente nelle fasce d'età successive (Figura 1). Le Regioni con i valori di prevalenza più elevati sono risultate Abruzzo e Molise (34,7%), seguite da Veneto (34,5%), Emilia Romagna (34,3%), Puglia (34,0%) e Umbria (33,7%) (Figura 2). Dall'analisi delle richieste di indagini

diagnostiche, emerge che **nel 40% dei casi con lombalgia il MMG ha richiesto una Rx della colonna lombosacrale**, con valori leggermente superiori nelle donne rispetto agli uomini (41,3% F vs. 38,3% M); **mentre, nel 20% dei casi ha optato per una RM**, in percentuali maggiori negli uomini rispetto alle donne (20,3% M vs. 19,1% F). **In presenza di una diagnosi di lombosciatalgia, invece, è stata richiesta una Rx nel 38% dei casi**, con valori più alti nelle donne rispetto agli uomini (39,2% F vs. 35,7% M), e una RM nel 36% dei casi, con valori più alti negli uomini rispetto alle donne (38,2% M vs. 34,9% F) (Figura 3).

Osservando i tempi intercorsi tra la diagnosi registrata in cartella e la richiesta di una delle indagini in studio, si evince che la Rx della colonna lombosacrale viene prescritta contestualmente alla diagnosi (lombalgia o lombosciatalgia) nel 40,4% dei casi; mentre, nel 41,1% dei casi la richiesta avviene oltre 4 settimane dalla diagnosi. La richiesta di RM, invece, è contestuale alla diagnosi solo nel 23,4% dei casi, mentre nel 64,1% viene fatta dopo più di 4 settimane dalla registrazione della diagnosi in cartella clinica (Figura 4).

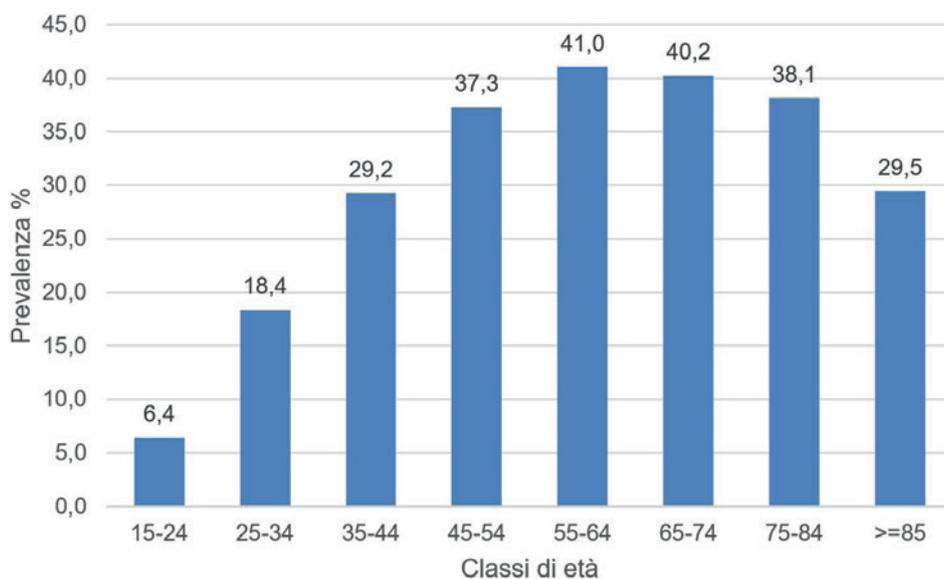


Figura 1 - Prevalenza (%) di Lombalgia e Lombosciatalgia al 31/12/2015 nella popolazione attiva del campione degli 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD. Distribuzione per fasce di età.

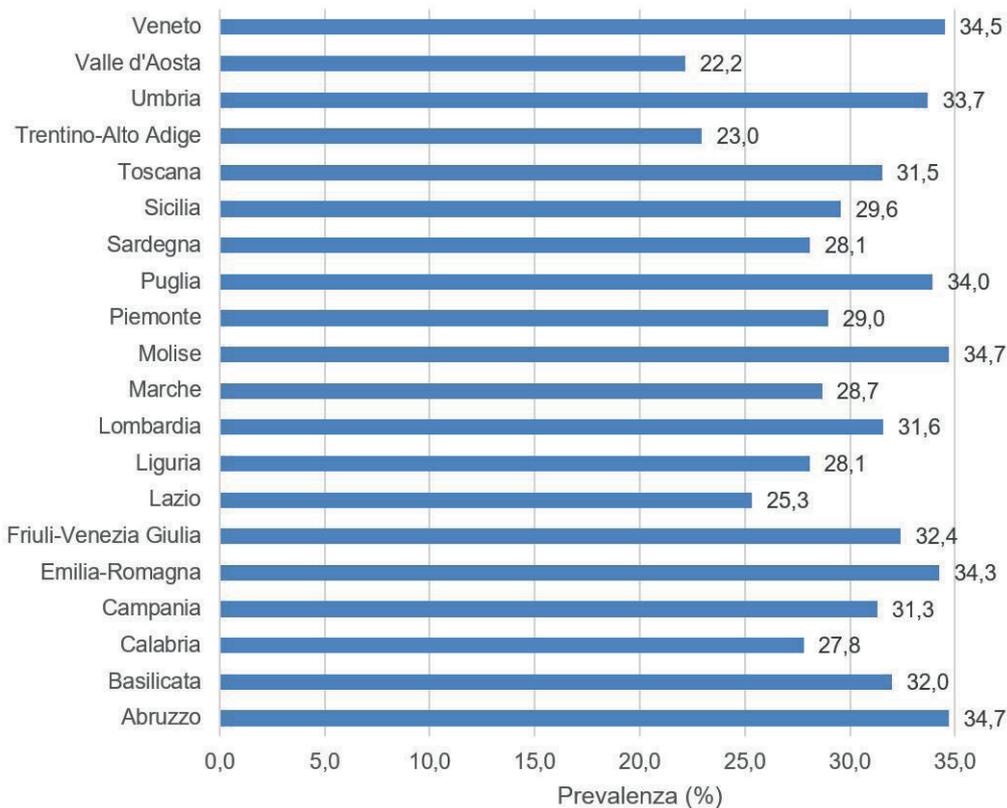


Figura 2 - Prevalenza (%) di Lombalgia e Lombosciatalgia al 31/12/2015 nella popolazione attiva del campione degli 800 medici Health Search – IMS HEALTH LPD. Distribuzione per Regione.

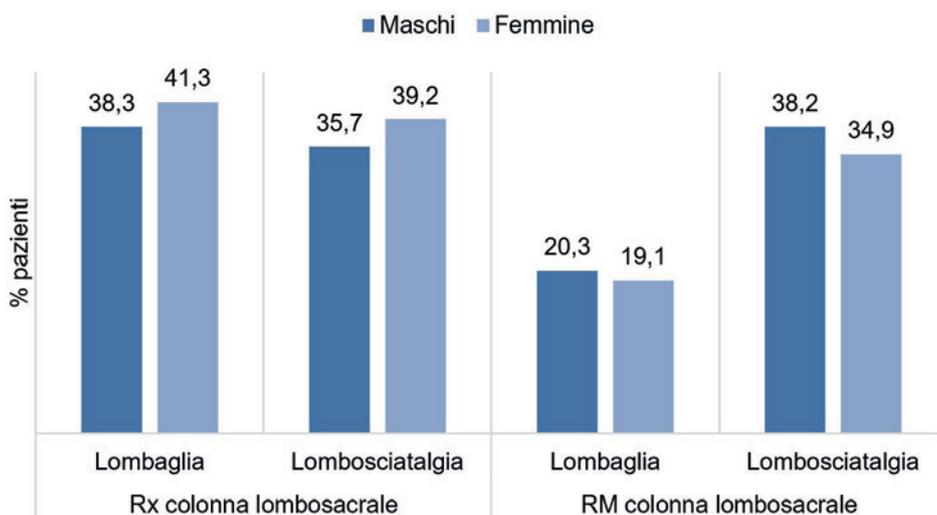


Figura 3 - Prevalenza di impiego degli accertamenti (Rx e RM) tra i pazienti con una diagnosi di lombalgia o lombosciatalgia nell'anno 2015. Distribuzione per sesso.

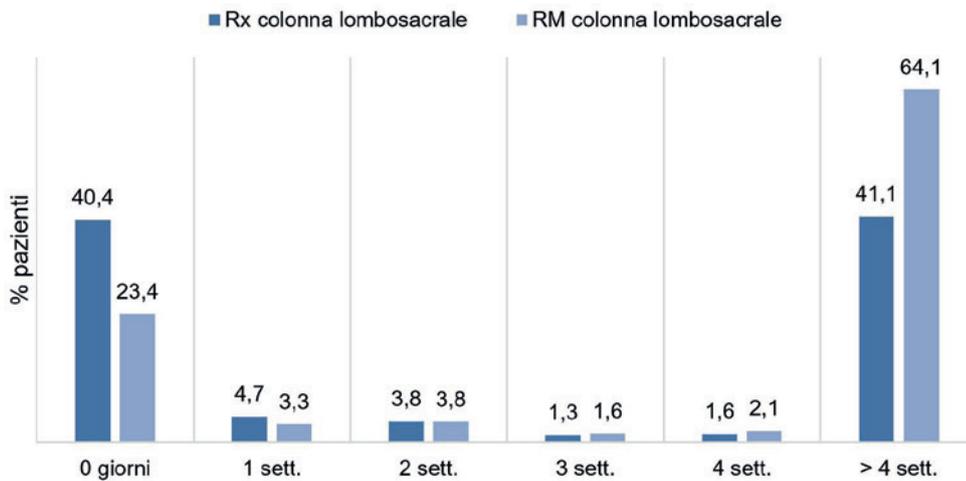


Figura 4 - Latenza temporale tra la richiesta di accertamenti (Rx e RM) e la diagnosi di lombalgia e lombosciatalgia (anno 2015)

Il parere del Medico di Medicina Generale

In assenza dei cosiddetti “segni di allarme” (red flags) e prima di 4-6 settimane dall’insorgenza del dolore, tutte le linee guida internazionali concordano nel giudicare **inappropriate Tac e risonanze magnetiche nei pazienti con lombalgia/lombosciatalgia**, sia perché non modificano le scelte terapeutiche, sia perché il frequente riscontro di anomalie non correlate con il mal di schiena attiva una cascata di prestazioni sanitarie inutili (come consulti specialistici, esami e

trattamenti invasivi) che aumentano i rischi per i pazienti e consumano preziose risorse. Le linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence) raccomandano innanzitutto di effettuare un’adeguata valutazione clinica e, in assenza di sospetto di gravi patologie (neoplasie, infezioni, traumi, spondiloartriti), di non richiedere Tac e risonanze magnetiche, informando sempre il paziente sul fatto che questi test diagnostici, oltre a non essere necessari, presentano rischi conseguenti all’identificazione di lesioni anatomiche asintomatiche non correlate con i sintomi della lombalgia e sciatalgia.

Nel dolore acuto (di breve durata), in assenza di red flags e quando esso è chiaramente legato ad una facile diagnosi di patologia infiammatoria, due sono i capisaldi della terapia sempre presenti: la terapia antinfiammatoria e la contemporanea terapia antalgica. Solo con il perdurare della sintomatologia e/o la non risposta a una terapia adeguata può essere giustificato il ricorso ad indagini strumentali di approfondimento diagnostico.

Per approfondire

- Bernstein IA et al. **Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance.** BMJ. 2017 Jan 6;356:i6748.
- Qaseem A et al. **Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians.** Ann Intern Med. 2017 Apr 4;166(7):514-530.
- Regione Piemonte 2014. **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente con low back pain.**

Appropriatezza di impiego di Ciproterone Acetato / Etinilestradiolo nel setting della Medicina Generale italiana

Francesco Lapi, Monica Simonetti, Iacopo Cricelli, Claudio Cricelli, Nicoletta Cassano, Gino A. Vena

tratto da *Clinical Drug Investigation*

sito web: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40261-017-0529-9>

Il contesto

Nel giugno 2013 i Medici di Medicina Generale (MMG) hanno ricevuto una **nota informativa importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**, in cui si comunicavano gli esiti di una revisione sul rischio di eventi tromboembolici e sui benefici dei farmaci contenenti Ciproterone acetato 2 mg ed Etinilestradiolo 35 mcg (CPA/EE). Tale valutazione era stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency – EMA) a seguito dell'attenzione sollevata sul rischio di tromboembolismo venoso ed arterioso associato a questi farmaci.

In questa nota **le agenzie regolatorie formulavano raccomandazioni volte a migliorare l'appropriatezza prescrittiva di CPA/EE**, indicato per il trattamento dell'acne correlata a sensibilità agli androgeni nelle donne in età fertile, dopo fallimento della terapia topica o antibiotica. **Tra le raccomandazioni era riportato che**, considerato il già aumentato rischio di eventi tromboembolici dei contraccettivi ormonali, al fine di scongiurare un ulteriore incremento di tale rischio, **andrebbe evitato l'uso concomitante di contraccettivi ormonali e CPA/EE** che è già un potente contraccettivo.

Lo studio

Allo scopo di fornire un quadro dettagliato sull'impiego di questo farmaco nel setting della Medicina Generale italiana, **la SIMG ha preso parte a uno studio PASS (Post**

Authorization Safety Study) richiesto dall'EMA.

Mediante i dati contenuti nel database Health Search (HS) è stato condotto uno studio di farmaco-utilizzazione con lo scopo di descrivere l'appropriatezza prescrittiva di CPA/EE tra i MMG italiani, prima e dopo la diffusione delle raccomandazioni delle agenzie regolatorie.



Sono state individuate le donne nuove utilizzatrici di CPA/EE negli anni 2011, 2012 (prima della nota informativa) e nel 2014 (dopo la nota informativa). Per tali donne è stata ricercata l'eventuale prescrizione concomitante di contraccettivi ormonali, la durata della terapia con CPA/EE e le indicazioni d'uso riportate dal medico al momento della prescrizione. **Confrontando il periodo antecedente e successivo la diffusione delle raccomandazioni, lo studio ha evidenziato un leggero**

calo della quota di nuove utilizzatrici di CPA/EE, che sono passate da 0,87 per 1.000 donne negli anni 2011 e 2012 a 0,5 per 1.000 nel 2014. In tutti gli anni studiati, **la gran parte delle donne non aveva ricevuto alcuna prescrizione di contraccettivi ormonali in concomitanza alla terapia con CPA/EE** (87% nel 2011, 89% nel 2012 e 88% nel 2014). **L'uso concomitante di CPA/EE con contraccettivi ormonali**, definito da una completa sovrapposizione delle date di prescrizione dei due medicinali, **riguardava l'1% delle donne in trattamento nel 2011 e nel 2012 e il 2% di quelle in trattamento nel 2014.** Considerando, inoltre, i casi con una sovrapposizione parziale delle date di prescrizione (potenziale uso concomitante), la percentuale è stata del 4% nel 2011 e del 2% nel 2012 e nel 2014.

L'analisi delle **diagnosi riportate dal MMG come indicazione all'uso di CPA/EE, ha mostrato che esse rientravano tra condizioni iperandrogeniche (in particolare acne) nel 22% dei casi nel 2011 e nel 24% dei casi nel 2012 e nel 2014.** Invece, le problematiche mestruali riguardavano il 5% delle diagnosi nel 2011 e 2012 e il 6% nel 2014. Infine, l'impiego del farmaco come contraccettivo era stato riportato per l'11% dei casi nel 2011, per il 9% nel 2012 e per il 7% nel 2014.

A fronte di questi risultati, **gli autori hanno concluso che, a seguito della diffusione delle raccomandazioni regolatorie sull'impiego di CPA/EE, escluso un lieve calo dell'impiego di questo medicinale, non sono riscontrabili particolari differenze nelle abitudini prescrittive dei MMG**

italiani. Ciò soprattutto per quel che riguarda l'impiego concomitante di contraccettivi ormonali, che è risultato del tutto marginale. Tale risultato si può considerare completamente coerente con la valutazione finale delle agenzie regolatorie che, a seguito della revisione della letteratura scientifica, hanno continuato a considerare positivo il rapporto rischio-beneficio del farmaco, se impiegato secondo le indicazioni autorizzate. Di conseguenza, **gli autori dello studio hanno sottolineato la necessità per il MMG di mantenere alta l'attenzione nei confronti delle pazienti in trattamento con CPA/ EE, al fine di evitare usi inappropriati del farmaco che potrebbero determinarne un aumento del rischio tromboembolico.**

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio descritto rappresenta un esempio della grande utilità dei dati contenuti nel database Health Search (HS) anche per le agenzie regolatorie italiane ed europee. **Solo grazie alla peculiarità di questa fonte di dati è possibile condurre analisi sulle reali abitudini prescrittive dei medici e giungere a valutazioni sull'appropriatezza di impiego dei farmaci.** In particolare, la possibilità fornita da HSD di analizzare tutte le prescrizioni effettuate dal MMG e di associare a ciascuna di esse l'indicazione di impiego riportata dal MMG nella cartella clinica elettronica, rende possibile l'analisi di eventuali cambiamenti a seguito dell'emanazione di raccomandazioni da

parte delle agenzie regolatorie.

Come anche riportato nello studio descritto, ad oggi le analisi sull'appropriatezza di impiego di un farmaco come CPA/ EE sono poche e quelle disponibili sono state condotte su database della Medicina Generale simili a HS ma relativi ad altri contesti territoriali.

In conclusione, **lo studio attesta l'unicità sul territorio italiano di una fonte di dati quale il database HS e la identifica come strumento di estrema utilità per la generazione di evidenze derivanti dalla reale pratica clinica che sono messe a disposizione di tutta la comunità scientifica internazionale e delle agenzie regolatorie.**

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 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.



Health Search Dashboard

L'accesso è riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search attraverso il sito:

www.healthsearch.it/dashboard



Comunicazioni

Il Team di Ricerca SIMG-Health Search partecipa attivamente allo sviluppo del software MilleGPG.

A voi ricercatori Health Search, Millennium ha dedicato un listino speciale ed esclusivo di tale programma, offrendo licenza gratuita ed il canone ad un costo ridotto del 50% 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
Software per la Ricerca

Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IMS HEALTH LPD

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

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

Le condizioni economiche sopra indicate sono riservate esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IMS HEALTH LPD che sottoscriveranno personalmente il "contratto di cessione in licenza d'uso del prodotto software MilleGPG e prestazione dei servizi connessi"

genomedics | Millennium
REALIZZATO SU SPECIFICHE PROFESSIONALI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Stress e Insonnia

Claudio Mencacci¹, Giancarlo Cerveri², Lucia Volonteri¹

¹ Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze (DSMD), ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; ² DSMD, ASST di Lodi

Un uomo può sopportare molto,
finché può sopportare se stesso.
Può vivere senza speranza, senza amicizie
senza libri ... senza musica ...
anche senza luce.
Ma un uomo non può vivere senza dormire

Munthe

Lo stress (tensione) in quanto tale costituisce una reazione dell'individuo a eventi esterni (una problematica familiare o scolastica o lavorativa) o interni all'organismo (una condizione di dolore fisico come una malattia internistica debilitante).

In ambito medico si considera stress, ogni causa (fisica, chimica, psichica, ecc.) capace di esercitare sull'organismo, con la sua azione prolungata, uno stimolo dannoso, provocandone di conseguenza la reazione; come tensione nervosa, logorio spesso non avvertito dal soggetto ma ugualmente dannoso. Esso può tradursi in un disturbo psichiatrico vero e proprio quando le condizioni di accumulo della tensione all'evento perturbante interrompono un equilibrio precedente del soggetto. In tali casi si può osservare l'insorgenza di disturbi di ansia o depressivi. Tale condizione si verifica attraverso processi di modificazione della plasticità cerebrale, che implicano ampie e diffuse modificazioni delle connessioni tra i neuroni. Dal punto di vista biologico è stato osservato come nella genesi della patologia da stress siano implicate alcune strutture cerebrali, ad esempio la corteccia prefrontale e l'amigdala, oltre che l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Lo stress cronico, prolungato nel corso del tempo è spesso quello che produce le maggiori modificazioni nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Se ad esempio stress acuti sono in grado di produrre condizioni patologiche solo nel caso di eventi

di intensità elevatissima (vedi il disturbo post traumatico da stress). Nelle esposizioni croniche allo stress anche stimoli a bassa intensità sono sufficienti a produrre modificazioni rilevanti nell'organizzazione del SNC e condizioni patologiche gravi e persistenti. Verosimilmente la mediazione tra stress e corpo è mediata dai neuroni della regione ippocampale e corticale che subiscono modificazioni più evidenti a seguito di un'eccessiva esposizione a cortisolo. Quest'ultimo, definito ormone dello stress, viene prodotto a livello surrenalico tramite attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) secondo una secrezione circadiana che vede un picco nelle prime ore del mattino e un nadir nelle prime fasi di sonno notturno. Lo stress induce un'alterazione nell'omeostasi di questo sistema e dell'attività dei neurotrasmettitori monoaminergici per consentire un adattamento alle modificazioni ambientali. Il mediatore principale di queste risposte adattative è rappresentato dal cortisolo, la cui produzione viene fisiologicamente regolata da un meccanismo a feedback negativo a livello dell'ippocampo, grazie al quale i livelli dell'ormone si riducono con la scomparsa dello stressor. Tuttavia quando lo stimolo perturbante risulta persistente si perde la fisiologica capacità di regolazione inducendo una situazione di permanente ipercortisolemia. Un eccessivo livello di cortisolo produce effetti negativi a livello dei sistemi immunitario, cardiovascolare, endocrino e nervoso centrale. Lo stress cronico produce anche frequenti alterazioni nei meccanismi dell'addormentamento e nel mantenimento del sonno. La riduzione delle ore di sonno che ne consegue ha un effetto significativo sul SNC amplificando il rischio di sviluppare altre patologie psichiatriche. È anche per tale motivo che con sempre maggiore frequenza si osser-

va come condizioni di vita a elevato stress (comuni in molti contesti attuali) contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia e depressivi. La prevalenza dei disturbi affettivi comuni risulta molto elevata. Ogni anno circa il 12% della popolazione presenta disturbi di ansia clinicamente significativi, il 7% di insonnia e il 5% di depressione maggiore. Sono numeri elevatissimi e il contesto della Medicina Generale è il primo e il più importante filtro per il riconoscimento e il trattamento di queste condizioni. In oltre il 50% dei casi è l'unico contatto con il servizio sanitario a cui questi pazienti accedono. La riduzione della quantità e qualità del sonno è spesso il primo segnale di un percorso che si origina frequentemente dal riscontro di una patologia somatica acuta (ad es. infarto, ictus) o cronica (ad es. diabete, pneumopatia, patologie autoimmuni ecc.) o da altre condizioni di sofferenza (abuso di alcool, problematiche economiche per problemi correlati al gioco d'azzardo). L'esito del percorso è invariabilmente la patologia psichiatrica. Senza sonno non c'è salute mentale: questo risulta evidente dalle correlazioni tra insonnia, esordi e mantenimento di disturbi psichici in tutte le età. I disturbi del sonno precedono, accompagnano e seguono moltissimi disturbi mentali in tutte le loro fasi. In particolare le donne ne sono maggiormente esposte dal momento che presentano una naturale vulnerabilità correlata alle modificazioni ormonali che le accompagnano in tutte le fasi della loro vita.

I disturbi del sonno

I disturbi del sonno rappresentano un problema spesso misconosciuto, sottodiagnosticato e non adeguatamente trattato. L'insonnia è definita come percezione

soggettiva di difficoltà nella fase di addormentamento e/o di persistenza del sonno nonché di scarsa qualità di riposo; da sintomo diventa una vera e propria patologia quando si associa a significativo distress e riduzione della funzionalità in importanti aree, quali quella sociale e lavorativa. Come dimostrano i dati prodotti in letteratura, i disturbi del sonno hanno maggiore incidenza nelle donne rispetto agli uomini, rappresentando un problema diffuso ed estremamente rilevante soprattutto dopo la comparsa del menarca.

Poiché dal sonno sono regolati i più importanti ritmi biologici cardiovascolari, neuroendocrini e riproduttivi, un'alterazione in termini quantitativi e qualitativi di tale funzione, reiterata nel tempo, produce rilevanti effetti sull'equilibrio psico-fisico della persona, compromettendone l'efficienza funzionale globale, sino a predisporre all'insorgenza di patologie organiche e psichiche nonché di disturbi della fertilità.

Gli effetti cumulativi a lungo termine dell'alterazione della durata del sonno e degli altri disturbi del sonno sono stati associati anche a deficit cognitivi significativi (in assenza di sintomi depressivi) con riscontri nelle aree della attenzione, *working memory*, memoria episodica, *problem solving*. L'impatto negativo dell'insonnia sulla funzionalità cognitiva può riconoscere diversi fattori causali, tra cui l'alterazione della microstruttura del sonno, l'associazione con sintomi depressivi, affaticamento e ansia diurne. Numerose osservazioni concordano nel sostenere anche una forte associazione tra insonnia e disregolazione emotiva (ad es. reattività, labilità emotiva, oscillazioni timiche, rabbia).

Terapia farmacologica dell'insonnia

I trattamenti farmacologici disponibili per l'insonnia sono numerosi, sicuramente i più conosciuti sono le benzodiazepine (BDZ), dotate di attività ansiolitica, ipnotico-sedativa, miorilassante e anticonvulsivante. Questo nutrito gruppo di molecole ha proprietà farmacodinamiche sovrapponibili, viene suddiviso in base all'emivita: *breve* (< 10 ore: triazolam 3 ore e brotizolam 7 ore), *intermedia* (10-30 ore: alprazolam, lorazepam, lormetazepam,

tutte con emivita tra 10 e 20 ore; oxazepam) e *lunga* (> 30 ore: flunitrazepam; flurazepam; diazepam, i cui metaboliti attivi superano le 100 ore; clonazepam) o in funzione del metabolismo (ossidativo di nitroriduzione e di idrossilazione o di glucoronazione).

Le BDZ riducono la latenza del sonno e aumentano il tempo totale del riposo; la loro durata d'azione è puramente correlata all'emivita relativa di eliminazione. La possibile persistenza di sonnolenza diurna è correlata alle caratteristiche farmacocinetiche della molecola utilizzata. Più recentemente sono stati commercializzati un gruppo di agonisti non benzodiazepinici (zaleplon, zolpidem e zopiclone) del recettore GABAA (lo stesso su cui sono attive anche le BDZ).

Se si decide di trattare il paziente insonne con un ipnotico, è preferibile somministrare un farmaco BZD a *intermedia-breve emivita* per os (compresse o gocce), ma che consente di coprire il tempo del disturbo del sonno. Le gocce consentono di personalizzare meglio la terapia, soprattutto negli anziani, e di ridurre più facilmente la dose, inoltre sono assorbite più velocemente e hanno un effetto più rapido delle compresse.

Il maggior problema della formulazione farmacologica in gocce è la sua maggior esposizione ad aggiustamenti da parte del paziente stesso con fenomeni di sovra o

sottodosaggio più frequenti. In diversi casi il trattamento farmacologico necessita di proseguire nel tempo per mantenere la sua efficacia: soggetti sofferenti di insonnia cronica spesso trovano giovamento da una terapia continuativa con BZD. È attualmente superata la convinzione che utilizzo cronico di BZD sia invariabilmente associato allo sviluppo di dipendenza e tolleranza come dimostrato nella review di Kramer.

Le Linee Guida del NICE sull'uso degli agonisti non benzodiazepinici affermano che gli studi di confronto con le BDZ sull'insonnia mostrano differenze molto limitate e clinicamente non significative, e concludono che non c'è evidenza di efficacia a favore di queste nuove molecole; pertanto, come prima scelta viene indicato il farmaco con il costo più basso (cioè le BDZ). L'*European Medicine Agency* (EMA) ha emanato recentemente (aprile 2014) una nuova raccomandazione per minimizzare il rischio di alterata capacità nella guida e prontezza mentale nel mattino successivo all'assunzione di zolpidem, e afferma di non superare la dose di 10 mg (5 mg nell'anziano). Questo problema sull'uso di zolpidem era già stato evidenziato da Lai et al. della Mayo Clinic su 8.188 pazienti trattati per lungo termine: è stato osservato infatti un notevole aumento del rischio di incidenti, di traumi cerebrali e di fratture.

FIGURA 1.

Tempo di addormentamento lormetazepam vs zopiclone vs placebo.

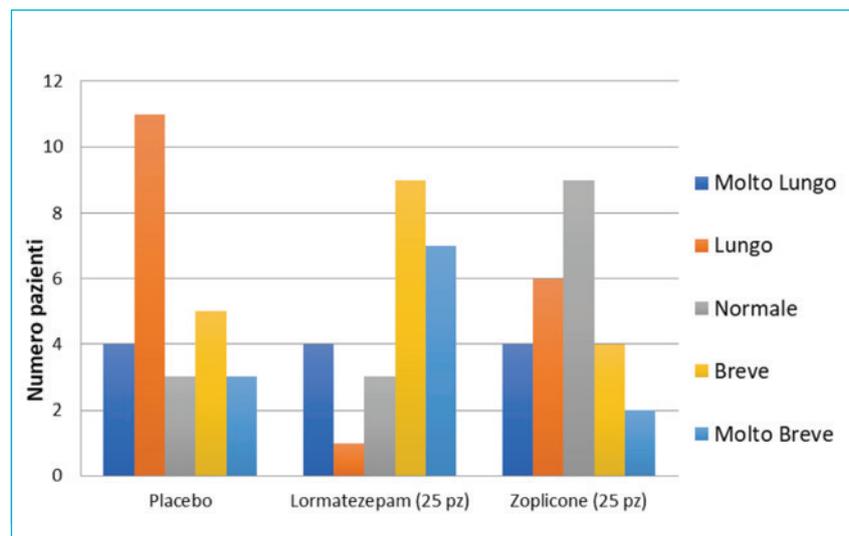
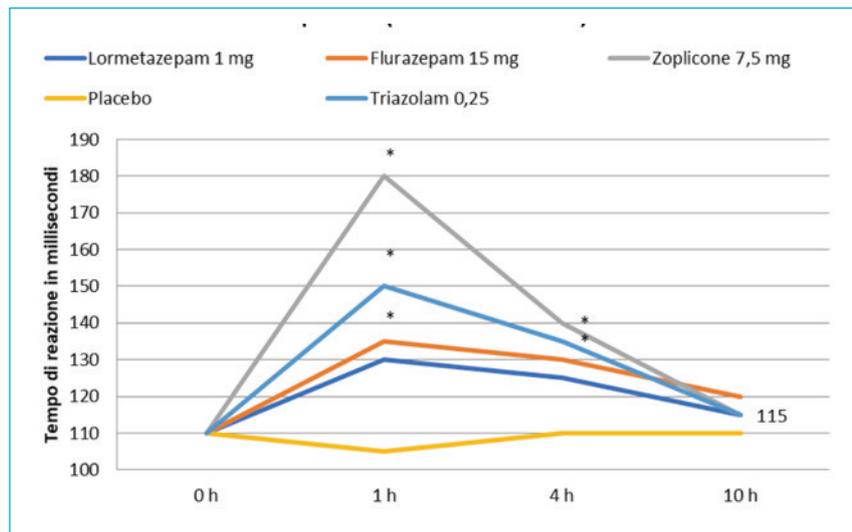


FIGURA 2.

Tempi di reazione dopo somministrazione (in ore) di BDZ, zopiclone e placebo (* $p < 0,5$ vs placebo).



Ruolo di lormetazepam nella terapia ipnoinducente

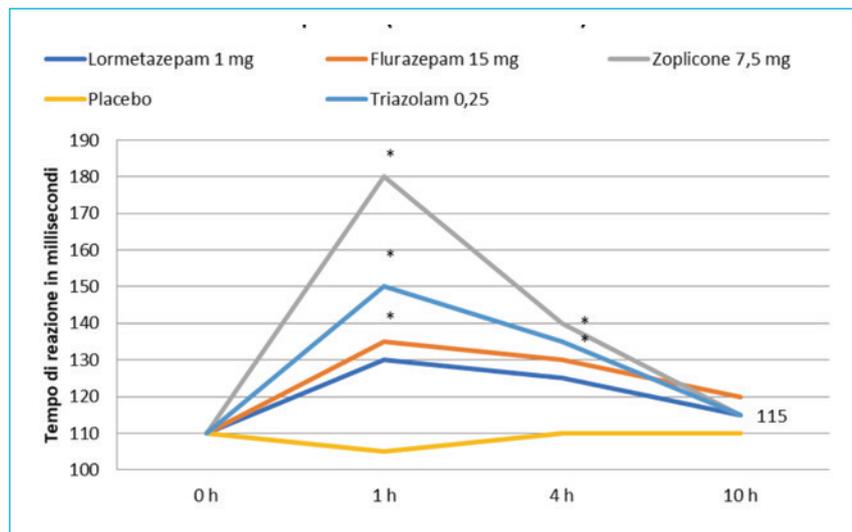
Lormetazepam è una BDZ ipnotica, priva di metaboliti attivi caratterizzata da elevata e simile affinità ed efficacia su differenti sottotipi di recettori e una emivita di 8-10 ore. Queste peculiarità farmacodinamiche e farmacocinetiche conferiscono alla molecola la marcata capacità di indurre e mantenere il sonno senza risvegli notturni

o mattutini precoci. Viene rapidamente assorbito dopo assunzione orale con una emivita che ne consente una azione stabile e duratura per i tempi di addormentamento e di sonno.

In termini clinici diretti la rapidità di azione si traduce in un tempo di addormentamento più breve rispetto a placebo e zopiclone (Fig. 1), inoltre si caratterizza per la sua efficacia nel ridurre significativamente il numero di risvegli notturni (Fig. 2).

FIGURA 3.

Numero di risvegli di durata superiore a tre minuti dopo somministrazione di terapia ipnoinducente o placebo.



L'efficacia terapeutica di lormetazepam si accompagna a sicurezza di impiego in quanto non comporta nella giornata successiva alterazioni delle abilità individuali non mostrando effetti su memoria e vigilanza (Fig. 3). La molecola possiede, come tutte le BDZ, una bassissima tossicità sia acuta che cronica. Pur essendo sempre preferibile come con tutte le BDZ una terapia a breve termine, l'utilizzo di lormetazepam anche per lunghi periodi è plausibile e se prescritto secondo un corretto e appropriato razionale non indurrà effetti collaterali marcati.

Conclusioni

Si può affermare che l'esperienza accumulata in 60 anni di impiego consente di fornire indicazioni sufficientemente precise per un uso appropriato di BDZ, che ottimizzi il rapporto tra efficacia e tollerabilità secondo un possibile schema riassumibile:

- ricorso alla dose minimo efficace;
- individuazione del trattamento in relazione a peculiare caratteristiche del quadro psicopatologico di base e alle proprietà farmacologiche della molecola assunta;
- trattamento elettivo limitato (4-8 settimane);
- somministrazione intermittente (nelle forma di ansia e insonnia resistenti);
- scoraggiare l'autogestione della terapia;
- sospensione graduale ed eventuale sostegno psicologico per i modesti fenomeni che compaiono all'interruzione del trattamento indipendentemente dalla loro origine (rebound, relapse o withdrawal).

Con queste accortezze applicata a tutte le prescrizioni psicofarmacologiche è possibile minimizzare gli effetti da sospensione e i rischi di dipendenza.

Bibliografia di riferimento

- Aguglia E, Minutolo G, Cannavò D. *Attualità clinico-farmacologiche sulle benzodiazepine*. Journal of Psychopathology 2012;18:177-182.
- Ancolio C, Tardieu S, Soubrouillard C, et al. *A randomized clinical trial comparing doses and efficacy of lormetazepam tablets or oral solution for insomnia in a general practice setting*. Hum Psychopharmacol 2004;19:129-34.

- Biggio G, editor. *Le benzodiazepine dalle molecole alla pratica clinica*. Springer Verlag 2000.
- Bosio A. European Review for Medical and Pharmacological Sciences Aprile 2003.
- Kramer M. *Hypnotic medication in the treatment of chronic insomnia: non nocere! Doesn't anyone care?* Sleep Med Rev 2000;4:529-41.
- Iudice A, Bonanni E, Maestri M, et al. *Lormetazepam effects on daytime vigilance, psychomotor performance and simulated driving in young adult healthy volunteers*. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40:304-9.
- López-Muñoz F, Alamo C, García-García P. *The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs*. J Anxiety Disord 2011;25:554-62.
- Guerra P, Soto A, Carcas AJ, et al. *Comparison of lormetazepam solution and capsules in healthy volunteers: early exposure and drug pharmacokinetics*. Clin Drug Investig 2002;22:859-66.
- Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. *Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis*. Addiction 2009;104:13-24.
- Specia A. *Lormetazepam: il punto nella pratica clinica - 2004*.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-79.
- www.nice.org.uk/guidance.

Automedicazione e ruolo della Medicina Generale

Ovidio Brignoli

Vice-Presidente SIMG

Nel corso del 2018 inizia una collaborazione con Assosalute centrata sul tema dell'automedicazione responsabile e sul ruolo del medico di medicina generale nei confronti delle persone che la utilizzano.

Verranno pubblicati una serie di articoli che trattano disturbi che frequentemente si presentano nella vita delle persone e che sono facilmente riconoscibili e quindi trattabili da qualsiasi soggetto con farmaci da banco.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'automedicazione come "prenderci cura della propria salute senza consultare il medico". È ovvio che alla base di questo comportamento ci deve essere la consapevolezza che il disturbo sia facilmen-

te riconoscibile che il farmaco sia altrettanto noto e che in caso di mancata risoluzione del problema entro un breve tempo (due o tre giorni) la persona che ne soffre deve consultare il medico di famiglia.

La SIMG ha sempre sostenuto l'automedicazione consapevole esercitando e diffondendo tra i propri soci le regole corrette da adottare e una serie di utili consigli da fornire ai pazienti per poter trarre beneficio dalla automedicazione. Nello stesso tempo la SIMG ha attivato strumenti di comunicazione per ridurre l'uso scorretto dei farmaci di "autoprescrizione" intesa come somministrazione volontaria di farmaci che spesso sono a portata di mano dei pazienti o sono

forniti da amici e parenti. L'autoprescrizione è sempre più frequentemente causa di ricoveri legati ad eventi avversi da farmaci.

Gli articoli che verranno pubblicati hanno quindi il significato di fornire informazione ai medici ma anche formazione e informazione ai pazienti per migliorare l'automedicazione consapevole.

L'automedicazione nel nostro paese è meno sviluppata che in altri paesi della comunità Europea per motivi di tipo regolatorio ma anche per uno scarso coinvolgimento del medico di medicina generale che rimane la prima persona cui il paziente si dovrebbe rivolgere per avere informazioni autorevoli ed adeguate sull'uso dei farmaci.

Mucolitici e broncopneumopatia cronica ostruttiva

Francesco Blasi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e Trapianti, Università di Milano, Dipartimento di Medicina Interna, UOC Pneumologia e Centro Adulti Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

I mucolitici sono farmaci modulatori della produzione del muco e con effetti sulla viscosità dello stesso. L'azione di riduzione della viscosità del muco è correlata a un miglioramento della clearance mucociliare e a una riduzione dell'ostruzione delle vie aeree distali da tappi di muco, con potenziale riduzione delle infezioni e miglioramento degli scambi gassosi^{1,2}. Accanto all'azione propria sul muco, alcuni di questi farmaci, in particolare N-acetilcisteina, carbocisteina ed erdo- steina, hanno anche un'azione antiossidante. Il termine stress ossidativo si riferisce ad alterazioni di tipo molecolare, cellulare e tis- sutale indotte dall'accumulo di danno ossida-

tivo legato sia a un aumento eccessivo della produzione/inalazione di ossidanti, sia a un difetto dei meccanismi intra ed extracellulari di risposta antiossidante. Il fumo di sigaretta è la più importante fonte di ossidanti esogeni implicati nella patogenesi della BPCO (bron- copneumopatia cronica ostruttiva). Bisogna sottolineare che lo stress ossidativo è oggi considerato come il principale agente dell'accelerazione dell'invecchiamento cellu- lare attraverso gli effetti negativi sul controllo della conformazione e dell'interazione delle e tra le proteine, sulla conformazione del DNA e l'accorciamento telomerico e anche sui meccanismi infiammatori che vengono alte-

rati attraverso l'induzione del fattore nucleare KB (NF- κ B) motore dell'infiammazione.

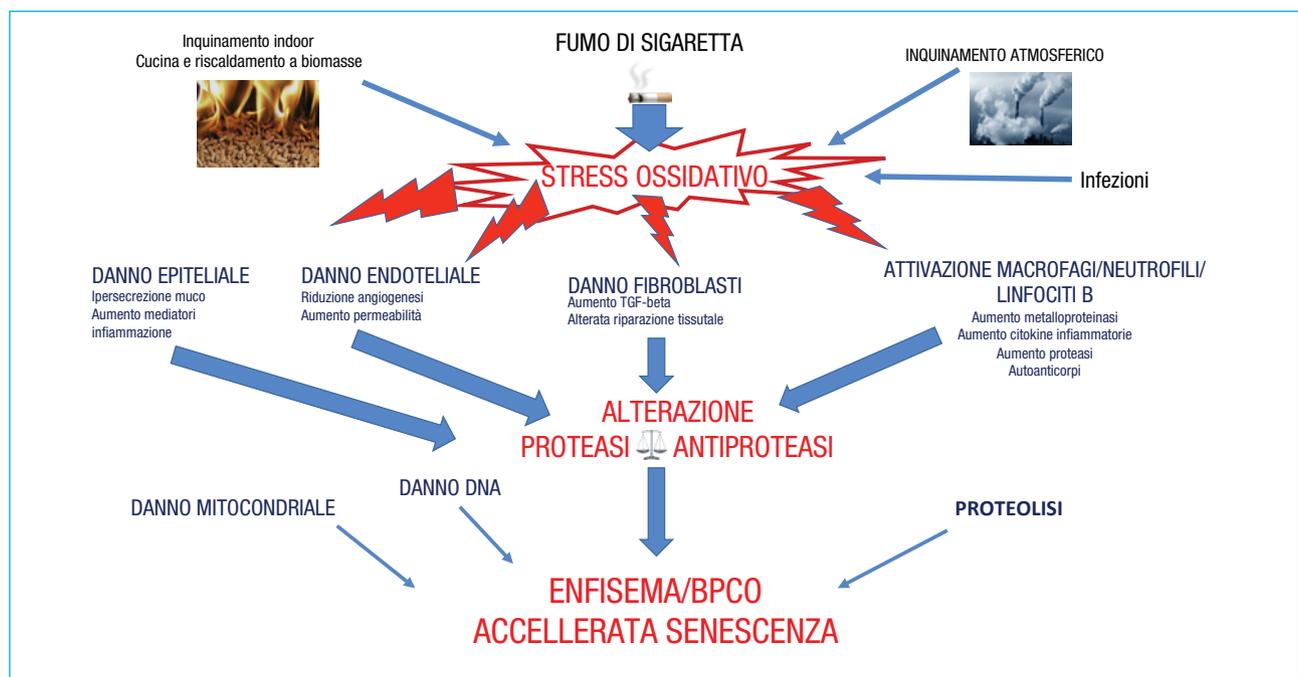
Lo stress ossidativo è quindi senza dubbio un importante meccanismo patogenetico della BPCO³. Lo sbilanciamento tra i fenomeni ossidativi e i sistemi tampone antiossidanti a livello polmonare è un fenomeno noto nel fumatore e nel paziente affetto da BPCO.

La Figura 1 mostra i molteplici effetti dello stress ossidativo sulla genesi della BPCO e la senescenza polmonare.

Diverse molecole sintetiche e supplementi dietetici hanno potenziali effetti antiossidanti e quindi potrebbero essere utili nella terapia di fondo della BPCO. Come detto farmaci del

FIGURA 1.

Stress ossidativo nella genesi della BPCO e della senescenza polmonare.



gruppo dei tiolici (N-acetilcisteina, erdoesteina e carbocisteina) associano alla attività mucolitica, legata alla riduzione dei legami di solfuro delle glicoproteine del muco, un potenziale effetto di aumento dei livelli di antiossidanti cellulari attraverso l'incremento dei livelli di glutazione intracellulare o con un effetto *scavenger* (spazzino) sui radicali liberi.

La mucolisi e quindi l'eliminazione più facile del muco è un effetto potenzialmente utile nel paziente BPCO, considerati i dati che legano l'ipersecrezione di muco alla suscettibilità alle infezioni respiratorie e all'accelerazione del decadimento funzionale. Peraltro, dal momento che lo stress ossidativo è un fattore determinante la genesi e la storia naturale del danno polmonare, terapie che associno un effetto antiossidante diretto o indiretto potrebbero rivestire un ruolo nella prevenzione delle riacutizzazioni e del decadimento funzionale.

Una recente metanalisi ha dimostrato che i farmaci mucolitici possono essere utili nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO e come terapia di mantenimento nei pazienti con frequenti riacutizzazioni ⁴.

In questa minireview analizzeremo il panorama dei farmaci e presidi mucolitici che hanno dati di efficacia nel trattamento della BPCO molto differenti.

DNase

Sulla base dei favorevoli dati nella fibrosi cistica, la dornasi alfa inalatoria è stata proposta come possibile farmaco mucolitico nelle bronchiectasie e nella BPCO ⁵.

In realtà gli studi clinici nelle bronchiectasie e nella BPCO non hanno evidenziato effetti positivi e anzi nelle bronchiectasie il trattamento con dornasi alfa si è dimostrato controproducente con sospensione dello studio per aumento delle riacutizzazioni e peggioramento della funzione respiratoria rispetto al placebo ⁶.

Le linee guida ERS raccomandano di non utilizzare DNase ricombinante inalatoria nei pazienti con bronchiectasie con una raccomandazione forte con qualità dell'evidenza moderata ⁷.

Soluzione ipertonica

La soluzione ipertonica è proposta come farmaco espettorante nella fibrosi cistica e i dati indicano una buona efficacia.

Nella BPCO non vi sono dati che confortino l'uso della soluzione ipertonica per la prevenzione delle riacutizzazioni, né sul miglioramento della reologia del muco a lungo termine.

In ambito riabilitativo respiratorio vi sono dati di un miglioramento del test del cammino dell'ordine di alcune decine di metri ⁸.

Mannitolo

Non vi sono dati convincenti circa l'uso di mannitolo per via inalatoria nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO e bronchiectasie. L'uso del mannitolo per via inalatoria è correlato a episodi di broncospasmo in una percentuale tra il 10 e il 16%.

Ambroxol

Ambroxol è un metabolita della bromexina ed è un farmaco mucoattivo dotato di attività antiossidanti legata a un'attivazione della tioredoxina e/o tioredoxina riduttasi e inibisce la produzione di radicali liberi. Ambroxol è in grado di modulare i livelli di surfactante e aumentare la clearance mucociliare ⁹.

In modelli animali ambroxol è in grado di ridurre il danno infiammatorio indotto dalla stimolazione con lipopolisaccaride.

In una recente metanalisi i dati di ambroxol nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO appaiono di basso livello con scarsa evidenza di efficacia ⁴.

Erdosteina

Erdosteina può essere considerata un profarmaco orale che contiene due gruppi sulfidrilici che vengono attivati dopo un passaggio metabolico. I metaboliti attivi hanno una azione mucolitica e di scavenger (spazzino) sui radicali liberi ¹⁰.

Dal punto di vista clinico diversi studi hanno dimostrato un certo grado di attività nella riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione bronchiale in corso di riacutizzazione di BPCO accompagnati da un allungamento del tempo alla successiva riacutizzazione.

In uno studio recente controllato con placebo si è avuta una dimostrazione della riduzione del numero totale di riacutizzazioni in una popolazione di pazienti BPCO pari a -19% rispetto al placebo e con una riduzione pari al 24% della durata della riacutizzazione ¹¹.

Tuttavia, la gran parte dell'effetto sembra legato alla riduzione delle riacutizzazioni lievi, mentre le riacutizzazioni moderate e gravi, definite rispettivamente come trattamento con steroide-antibiotico o ospedalizzazioni, appaiono aumentate del 13% nei pazienti trattati con erdoesteina.

Una recente metanalisi ha in realtà confermato l'efficacia di erdoesteina nel trattamento della BPCO. In particolare sembra migliorare gli score clinici, ridurre il rischio e la durata di riacutizzazione, allungare il tempo alla prima riacutizzazione, e il rischio di ospedalizzazione nella BPCO ¹².

Carbocisteina

La carbocisteina e il suo sale di lisina è un farmaco mucoattivo che presenta anche attività antiossidanti e antiinfiammatorie.

Studi in vitro su cellule epiteliali bronchiali stimulate con estratti di fumo di sigaretta hanno dimostrato alcuni interessanti effetti protettivi della carbocisteina, in particolare la riduzione dei legami tra lipopolisaccaride (LPS) e i *toll-like-receptor 4* (TLR4), una ridotta espressione di interleuchine proinfiammatorie (IL8) e un'inibizione della migrazione chemotattica dei neutrofili ¹³.

Una recente metanalisi ha analizzato gli effetti lungo termine, rispetto a placebo, di carbocisteina. Il farmaco appare ridurre il rischio di riacutizzazione, -0,43 riacutizzazioni/anno per paziente e di ridurre il numero di pazienti con almeno una riacutizzazione/anno con un NNT di 12.

La metanalisi suggerisce anche un miglioramento della qualità di vita nel paziente BPCO trattato lungo termine ¹⁴.

N-Acetilcisteina

La N-Acetilcisteina è un farmaco mucoattivo che riduce la viscosità del muco, migliora la clearance mucociliare e presenta effetti antiinfiammatori e antiossidanti.

Diverse evidenze da studi in vitro indicano un potenziale attività di inibizione e disgregazione da parte della N-Acetilcisteina dei biofilm batterici. La N-Acetilcisteina ha probabilmente un'azione antibatterica su alcuni batteri e un'attività anti biofilm legata all'inibizione di diverse fasi della formazione dei biofilm che vanno dalla riduzione della adesione, alla produzione della matrice e alla disgregazione di biofilm preformati.

I meccanismi per cui la N-Acetilcisteina sviluppa questa azione antibatterica non sono chiari, ma potrebbero essere correlati all'inibizione competitiva nella utilizzazione di cisteina, a un'attività antibatterica intrinseca ai gruppi sulfidrilici della molecola e all'alterazione dei meccanismi ossido riduttivi cellulari.

L'attività sui biofilm preformati potrebbe essere legata alla chelazione di calcio e magnesio e a un'interazione tra N-Acetilcisteina e la matrice dei biofilm.

N-Acetilcisteina ha una formulazione orale a diversi dosaggi e con diverse forme farmaceutiche e una formulazione inalatoria associata o meno a tiamicolo.

La formulazione topica inalatoria dovrebbe consentire di raggiungere elevate concentrazioni a livello mucoso evitando il metabolismo epatico e intestinale.

Una valutazione dell'efficacia clinica di N-Acetilcisteina nei diversi trial clinici non è sempre agevole data l'eterogeneità delle popolazioni in studio e dei diversi dosaggi utilizzati nei diversi studi.

Una recente metanalisi ha dimostrato che nel paziente BPCO, al fine di prevenire le riacutizzazioni, N-Acetilcisteina dovrebbe essere somministrata a dosaggi pari o superiori a 1200 mg al giorno, mentre nel paziente con bronchite cronica non ostruttiva un dosaggio di 600 mg al giorno dovrebbe essere sufficiente¹⁵.

Lo studio PANTHEON, effettuato su una popolazione cinese, ha evidenziato che N-Acetilcisteina 600 mg due volte al giorno per 12 mesi in soggetti con BPCO moderata o grave è in grado di diminuire il rischio di riacutizzazioni del 22% rispetto a placebo¹⁶.

Tuttavia molto è ancora da definire sul più conveniente uso di N-Acetilcisteina nel paziente BPCO¹⁷.

Conclusioni

Il ruolo dei mucolitici nella BPCO è ancora controverso.

La versione 2017 delle raccomandazioni strategiche GOLD indica che nei pazienti BPCO, che non sono trattati con steroidi inalatori, un trattamento regolare con mucolitici come carbocisteina e N-Acetilcisteina

può ridurre le riacutizzazioni e migliorare in modesta misura la qualità di vita¹⁸.

Le stesse GOLD sottolineano come a oggi i dati non consentono di individuare la popolazione target per un trattamento mucolitico/antiossidante e che questo è dovuto alla sostanziale eterogeneità dei pazienti BPCO studiati e alle diverse dosi di farmaci utilizzati.

Se è vero che i mucolitici hanno ancora molta strada da fare verso una definitiva dimostrazione di efficacia nella BPCO e della appropriatezza del loro uso nella terapia routinaria della BPCO, è anche vero che le più recenti metanalisi suggeriscono che se utilizzati in pazienti con riacutizzazioni frequenti, ostruzione moderata-grave e a dosi congrue i mucolitici possono in realtà essere di vantaggio per i pazienti BPCO. Inoltre, questa categoria di farmaci, disponibili anche come farmaci di automedicazione – acquistabili senza obbligo di ricetta medica –, è ampiamente utilizzata per il trattamento delle tipiche affezioni respiratorie stagionali, per le quali si sono dimostrati ben tollerati. Pur trattandosi di farmaci pensati e autorizzati dall'Agenzia Italiana del Farmaco per un impiego in autonomia, è sempre opportuno ricordare al cittadino di leggere e seguire le indicazioni riportate nel Foglietto Illustrativo per un uso responsabile e consapevole.

Bibliografia

- 1 Balsamo R, Lanata L, Egan CG. *Mucoactive drugs*. Eur Respir Rev 2010;19:127-33.
- 2 Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. *Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis*. Respirology 2017;22:1084-92.
- 3 Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. *Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC*. Expert Rev Respir Med 2016;10:89-97.
- 4 Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. *Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis*. COPD 2017;14:552-63.
- 5 Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. *Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis*. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994;331: 637-42.

- 6 O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. *Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I*. rhD-Nase Study Group. Chest 1998;113:1329-34.
- 7 Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. Eur Respir J 2017;50(3). pii: 1700629.
- 8 Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. *Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis*. Respirology 2017;22:1084-92.
- 9 Seifart C, Clostermann U, Seifart U, et al. *Cell specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment*. Toxicol Appl Pharmacol 2005;203:27-35.
- 10 Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, et al. *Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdoesteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD*. Pulm Pharmacol Ther 2008;21:304-8.
- 11 Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. *Effect of erdoesteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study*. Eur Respir J 2017;50(4).
- 12 Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. *Impact of erdoesteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis*. Pulm Pharm Ther 2018;48:185-94.
- 13 Pace E, Ferraro M, Siena L, et al. *Carbocysteine regulates innate immune responses and senescence processes in cigarette smoke stimulated bronchial epithelial cells*. Toxicol Lett 2013;223:198-204.
- 14 Zeng Z, Yang D, Huang X, et al. *Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis*. Int J COPD 2017;12:2277-83.
- 15 Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. *Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis*. Eur Respir Rev 2015;24:451-61.
- 16 Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. *Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med 2014;2:187-94.
- 17 Cazzola M, Matera MG. *N-acetylcysteine in COPD may be beneficial, but for whom?* Lancet Respir Med 2014;2:166-7.
- 18 GOLD, *Global initiative for chronic obstructive Lung disease, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2017*. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.

Nuove prospettive nella gestione dell'ipercolesterolemia: ezetimibe

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

Introduzione

Le statine ¹, insieme a ezetimibe ², sono farmaci di dimostrata efficacia nel migliorare l'assetto lipidico e ridurre il rischio cardiovascolare (CV). Tuttavia, mentre ezetimibe ha un profilo di tollerabilità particolarmente favorevole, con un'incidenza di effetti collaterali simile al placebo ², in una minoranza di pazienti (10-20%) la terapia con statine si associa a effetti collaterali o reazioni avverse ¹. Tali eventi sfavorevoli determinano una riduzione dell'aderenza alla terapia con statine e ne limitano il pieno potenziale nella riduzione del rischio CV ³. Da tempo, pertanto, molti pazienti con ipercolesterolemia e possibile intolleranza alle statine ricorrono, in modo autonomo, oppu-

re su indicazione medica, a prodotti alternativi per modificare i propri livelli di lipidi plasmatici. Spesso, inoltre, anche pazienti con sindrome metabolica utilizzano prodotti alternativi alle statine per abbassare i livelli di colesterolo ⁴. È opinione comune tra i professionisti e nella popolazione generale che queste sostanze "naturali", appartenenti al grande gruppo degli integratori alimentari, riducano il colesterolo plasmatico senza significativi problemi di sicurezza. Di recente, a questi preparati è stato dato il nome generale di "nutraceutici", ossia "sostanze contenute negli alimenti cui sono attribuiti effetti benefici sulla salute" (termine coniato da Stephen De Felice nel 1989).

Si deve sottolineare che tali preparati non sono rimborsati dal Servizio Sanitario

Nazionale e che la spesa per il loro acquisto è interamente sostenuta da chi ne decide l'assunzione.

Il riso rosso fermentato

Tra gli integratori con effetto ipocolesterolemizzante, l'estratto di riso rosso fermentato (RRF) è quello maggiormente conosciuto e impiegato. In effetti, anche se a diversi altri integratori viene attribuita una possibile azione ipolipemizzante (Tab. I), le evidenze scientifiche riguardanti meccanismi di azione ed efficacia clinica risultano nel complesso molto limitate ⁶. La capacità del RRF di ridurre i livelli di colesterolo LDL si deve al suo contenuto di monacolina K, sostanza chimicamente identica alla lovastatina, una

TABELLA I.

Meccanismi di azione ipotetici dei differenti nutraceutici con suggerito effetto ipolipemizzante (da Barbagallo et al., 2013, mod.)⁵.

| | Sintesi epatica colesterolo | | | Uptake LDL | Assorbimento intestinale colesterolo | Metabolismo acidi biliari | |
|-----------------------|-----------------------------|-------|-----|------------|--------------------------------------|---------------------------|-----|
| | HMGCoA Reduttasi | ACAT2 | MTP | PCSK9 | | BSH | FXR |
| Policosanoli | ↓ | | | | | | |
| Polifenoli | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| Aglio | ↓ | | | | ↓ | | |
| Probiotici | | | | | ↓ | ↑ | |
| Steroli vegetali | | | | | ↓ | | |
| Guggul | | | | | | | ↓ |
| Berberina | | | | ↓ | | | |
| Riso rosso fermentato | ↓ | | | | | | |

HMGCoA Reduttasi: Idrossimetilglutaril CoA Reduttasi; ACAT2: Acetyl-CoA acetyltransferase 2; MTP: Microsomal Transfer Protein; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; BSH: Bile salt hydrolase; FXR: Farnesoid X Receptor.

statina commercializzata in Italia e in molti altri Paesi. Come le statine, la monacolina K è un inibitore dell'enzima HMG-CoA reduttasi, coinvolto nella sintesi del colesterolo. Una quantitativo di RRF contenente circa 5-7 mg di monacolina K è considerato efficace nel ridurre il colesterolo al pari di 20-40 mg di lovastatina pura ⁷. Oltre alla monacolina K, il RRF contiene altre monacoline, come pure beta-sitosterolo e campesterolo, fibre e niacina ⁷. Studi controllati con placebo hanno dimostrato un effetto ipocolesterolemizzante del RRF, con una riduzione del colesterolo totale in misura variabile dal 16 al 31% e del colesterolo LDL dal 22 al 32% ⁸. Va tuttavia tenuto presente che nei vari studi la dose giornaliera di RRF era molto variabile e con essa, ovviamente, anche il contenuto in monacolina K. In alcuni di questi studi, infatti, sono state impiegate dosi stimate di monacolina K > 10 mg/die, fino a 24 mg/die ^{6,8}. Le ampie variazioni nella quantità di monacolina K contenuta negli integratori a base di RRF (fino a 60 volte), unitamente alla possibile variazione interindividuale nella risposta a una data dose di RRF, rendono difficile una valutazione della reale efficacia e della sicurezza di questi supplementi ⁹. Tra l'altro il RRF risulta essere anche un inibitore di alcune isoforme del citocromo P450 (1A2 e 2C19) e della glicoproteina P. Questo significa che esistono potenziali interazioni con molti farmaci, con possibile rischio di eventi avversi non prevedibili ⁹.

Nei fatti negli ultimi anni sono apparse diverse segnalazioni riguardanti gli effetti collaterali avversi associati all'uso di integratori a base di RRF. In Europa i sistemi di sorveglianza per gli integratori alimentari esistono solo in alcuni paesi, tra cui Francia e Italia. In Francia in un periodo di quattro anni sono state raccolte 30 segnalazioni relative agli integratori con RRF. Gli eventi avversi che sono stati segnalati riguardavano sintomi muscolari, alterazioni degli enzimi epatici, reazioni allergiche, cutanee e gastro-intestinali ¹⁰. Nell'ambito del sistema di sorveglianza italiano, negli ultimi 15 anni sono state rilevate numerose reazioni avverse sospette legate all'assunzione di integratori alimentari contenenti RRF ¹¹. In particolare, le reazioni avverse consistevano in mialgie e/o aumento del CPK (37%), rabdomiolisi (2%), danno epatico (19%), reazioni gastrointestinali (23%), reazioni cutanee (17%) e altre reazio-

ni (2%). Nel 70% dei casi si trattava di soggetti di sesso femminile. Nel 25% dei casi la reazione ha richiesto il ricovero in ospedale; in oltre un quarto dei casi (27%) le reazioni erano classificate come gravi. Da questa analisi emerge come il profilo di tollerabilità degli integratori a base di RRF risulti essere simile a quello delle statine ¹¹. Inoltre, alcuni studi dimostrano che il contenuto di monacolina dei prodotti a base di RRF è molto variabile e che alcuni preparati possono essere contaminati da micotossine e altre sostanze tossiche, oltre a essere potenzialmente soggetti a instabilità alla luce e al calore ^{9,12}. In particolare, il RRF può essere inquinato dalla citrinina, una nefrotossina elaborata da molti generi fungini come *Penicillium*, *Aspergillus* e *Monascus*; questa micotossina, oltre ad avere un effetto dannoso sui reni, potrebbe avere anche potenziali effetti teratogeni e genotossici ¹³. Poiché questi fattori possono ridurre l'efficacia dell'integratore e causare effetti dannosi sulla salute, è indispensabile la determinazione della loro quantità precisa e delle loro caratteristiche fisico-chimico-biologiche ¹³. Proprio per questo motivo, in assenza di un'adeguata standardizzazione, la *Food and Drug Administration* statunitense ha emesso avvisi di cautela per i consumatori nel 2007 e nel 2013 affinché non si acquistino su Internet prodotti a base di RRF ¹⁴. La purezza di questi preparati non è infatti verificabile.

Altri integratori impiegati nel trattamento dell'ipercolesterolemia

L'uso di integratori e sostanze con effetti terapeutici di origine vegetale è aumentato enormemente negli ultimi tre decenni e fino all'80% delle persone in tutto il mondo fanno, almeno occasionalmente, affidamento su di essi per una parte dei bisogni sanitari primari ¹⁵. La loro origine "naturale" non rappresenta di per sé una garanzia di innocuità, visto che molti farmaci tradizionali, come ad esempio la digitale, hanno un'origine vegetale. Inoltre, come noto, anche in natura, esistono sostanze estremamente tossiche, quali, ad esempio, alcuni funghi o la cicuta. Nell'insieme, anche se alcune di queste sostanze hanno mostrato un potenziale terapeutico promettente, molte di esse rimangono scarsamente conosciute e il loro

uso è controllato in modo inadeguato. La conseguenza di ciò è una conoscenza insufficiente della loro modalità d'azione, delle possibili reazioni avverse, delle controindicazioni e delle interazioni con prodotti farmaceutici propriamente detti e altri alimenti. Esiste poi un altro problema di rilievo, legato al fatto che i preparati commerciali di nutraceutici sono spesso miscele di vari composti, diversi tra loro per caratteristiche chimico-fisiche, effetti biologici e dosaggio. Nei fatti, i singoli preparati risultano difficilmente comparabili, creando ulteriore confusione nella scelta e nella prescrizione ¹⁶. Altro problema normativo è costituito dal fatto che questi prodotti, di fatto inquadrati come "alimenti", non dovrebbero vantare azioni di tipo preventivo o terapeutico, ovvero essere impiegati con finalità terapeutiche. L'art. 7 del Reg. (UE) 2011/1169 dispone, infatti, che "le informazioni sugli alimenti non attribuiscono a tali prodotti la proprietà di prevenire, trattare o guarire una malattia umana, né possono fare riferimento a tali proprietà" ¹⁷.

Prescindendo dal RRF, altri integratori nutraceutici, spesso proposti per ridurre i livelli di colesterolo, comprendono i prodotti a base di fibre alimentari, fitosteroli, soia, policosanoli e berberina ⁶.

L'aggiunta di fibre alla dieta può ridurre i livelli di colesterolo dal 4 al 14%, a seconda del tipo di fibra utilizzata e delle dosi; gli effetti collaterali principali sono costituiti da sintomi gastrointestinali (gonfiore, flatulenza, meteorismo) ¹⁸.

I fitosteroli sono composti di origine vegetale con struttura chimica molto simile a quella del colesterolo ¹⁹; a livello intestinale competono con il colesterolo e ne limitano l'assorbimento, riducendone i livelli ematici di circa l'8-10%. In dosi superiori a 3 g/die i fitosteroli possono associarsi a un deficit di assorbimento delle vitamine liposolubili e, in soggetti con una rara malattia autosomica recessiva da accumulo di fitosteroli nota come beta-sitosterolemia, si può determinare una grave ipercolesterolemia, associata a un aumento della mortalità CV.

La soia esplica la sua attività ipocolesterolemizzante per il suo contenuto di isoflavoni (classe di fitoestrogeni con azione diretta sulla lipogenesi e la lipolisi), di lecitina e di altri steroli (in grado di ridurre l'assorbimento intestinale di colesterolo); si ritiene che le proteine della soia riducano i livelli di cole-

sterolo LDL di circa il 12-13%²⁰.

I policosanoli (PCS) sono una miscela di alcoli alifatici lineari a lunga catena contenuti nella cera d'api, nelle patate, nella crusca di riso e nella canna da zucchero; si suppone che possano avere un effetto sulla sintesi del colesterolo riducendo l'espressione della HMG-CoA reduttasi, anche se recenti studi controllati hanno messo in dubbio i loro presunti effetti benefici²¹.

La berberina è un alcaloide vegetale presente in diverse piante e con diversi effetti benefici sul sistema CV, tra cui un'azione ipocolesterolemizzante probabilmente multifattoriale, in grado di determinare una riduzione media del colesterolo LDL di circa 25 mg/dL²²; gli effetti collaterali sono prevalentemente di tipo gastrointestinale, anche se va tenuto conto che la berberina determina una riduzione dell'attività dei citocromi CYP2D6, CYP2D9 e CYP3A4, con possibile interazione con altri farmaci.

Le evidenze scientifiche a supporto dell'effetto metabolico di alcuni nutraceutici ha indotto lo sviluppo di preparati (alimenti o integratori) contenenti più composti potenzialmente attivi, con possibili vantaggi in termini di efficacia del prodotto e, riducendo la dose dei singoli componenti, sulla loro tollerabilità²³. Attualmente i dati disponibili in letteratura sono relativamente scarsi²⁴ e non vi sono evidenze che supportino un effetto sinergico ipocolesterolemizzante dei componenti delle varie combinazioni nutraceutiche disponibili⁶.

La posizione delle Società Scientifiche

Sulla base dell'insieme delle evidenze disponibili, la SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) e la SID (Società Italiana di Diabetologia), nel loro Position Statement sui nutraceutici, hanno evidenziato come "l'impiego dei nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante non può essere considerato sostitutivo di misure consolidate di intervento farmacologico ipolipemizzante", specialmente nelle categorie di pazienti a elevato rischio CV. "La sorveglianza delle prescrizioni e delle automedicazioni, il controllo della adeguatezza delle dosi assunte e della continuità dell'integrazione alimentare, la verifica da parte delle autorità deputate ai controlli alimen-

tari e dei farmaci sono elementi di assoluto rilievo che devono essere implementati per promuovere un uso sicuro e razionale dei nutraceutici più efficaci e che godano del migliore profilo di tollerabilità"^{6 25}.

In particolare, da quanto esposto emerge la necessità di una migliore regolamentazione degli integratori a base di RRF. La disponibilità di maggiori informazioni sulla precisa composizione di questi prodotti, sulle quantità effettive dei loro componenti e sulla loro purezza dovrebbe rappresentare un primo passo nella giusta direzione. Il consumatore, come pure i medici prescrittori, dovrebbero essere meglio informati in merito alla composizione dei singoli preparati e ai possibili effetti collaterali. Particolare cautela è auspicabile in caso il prodotto nutraceutico sia assunto insieme a farmaci. L'indicazione all'utilizzo di questi prodotti dovrebbe, infatti, rimanere sotto il controllo medico, così come il follow-up per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza. Infine, ci si dovrebbe chiedere se questi prodotti debbano continuare a essere considerati solo degli integratori alimentari o piuttosto non debbano essere trattati come farmaci, almeno in alcuni casi. In particolare, vista la loro natura, si ritiene che i preparati contenenti RRF dovrebbero essere soggetti a controlli analoghi a quelli previsti per i farmaci⁹.

Nuovi scenari e ruolo alternativo di ezetimibe

Preso atto dei rilevanti limiti dei preparati nutraceutici quali possibili agenti terapeuti-

ci nella gestione clinica dell'ipercolesterolemia, quali altre possibilità dovrebbero essere prese in considerazione? Come già detto la terapia con statine è gravata da un rischio non trascurabile di intolleranza, riscontrabile nel 10-20% dei pazienti avviati a tale terapia. In questo contesto, la prima scelta terapeutica, come raccomandato anche dalla nota 13 AIFA²⁶, dovrebbe essere sempre rappresentata da ezetimibe. Questo farmaco è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidioni.

Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina trans-membrana: la NPC1L1. Si ritiene che ezetimibe interagisca con questa proteina, inibendone la capacità di trasporto del colesterolo²⁷.

Ezetimibe ha dimostrato la propria efficacia nel ridurre il colesterolo e il rischio CV in grandi studi clinici, con una sicurezza ed una tollerabilità sovrapponibile al placebo². Si deve tuttavia sottolineare che, rispetto al passato, le prospettive di impiego di ezetimibe in monoterapia si presentano ormai decisamente più ampie rispetto al solo scenario dell'intolleranza alle statine. In effetti, proprio in quei pazienti spesso avviati all'assunzione di nutraceutici, ezetimibe potrebbe rappresentare una scelta più razionale, sostenuta da evidenze scientifiche certe e di sicura tollerabilità. Come noto, infatti, tra breve ezetimibe perderà la copertura brevettuale ed il costo di questo farmaco si

FIGURA 1.
Meccanismo d'azione di ezetimibe (da Phan 2012, mod.)²⁷.

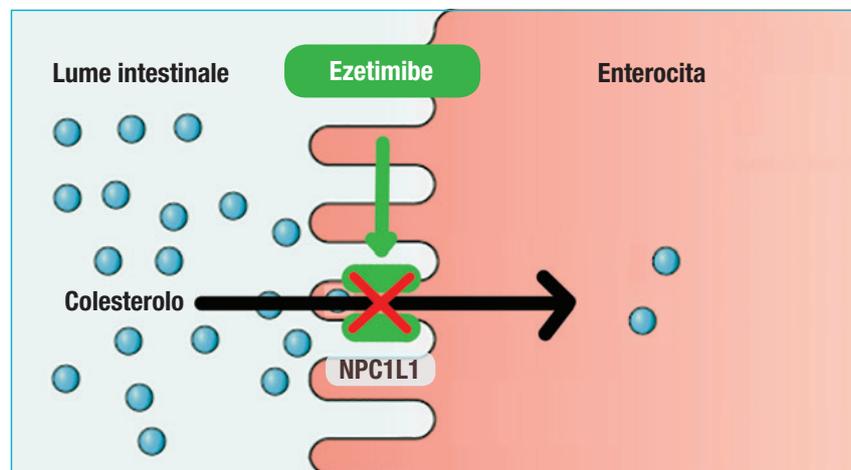


TABELLA II.

Studi in monoterapia con ezetimibe (da Bays et al., 2008, mod.)³⁰.

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

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

° p < 0,001 vs placebo; § p < 0,01; ¶ p < 0,05; # p < 0,05 vs 5 mg ezetimibe

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

ridurrà in modo estremamente significativo, divenendo in molti casi una scelta più economica rispetto ai nutraceutici attualmente disponibili. Questa particolare circostanza apre, a nostro giudizio, nuovi scenari di assoluto interesse.

Ezetimibe in mono-terapia: oltre l'intolleranza alle statine

Secondo le valutazioni condotte dall'Istituto Superiore di Sanità, circa il 45-50% della popolazione adulta del nostro paese presenta un profilo di rischio intermedio-moderato, con una probabilità di eventi CV avversi letali del 1-5% a dieci anni²⁸. Nella gran parte dei casi questi soggetti hanno un'età compresa tra i 45 ed i 65 anni, non sono diabetici, non hanno avuto alcun significativo problema clinico e abitualmente mostrano la presenza di un solo fattore di rischio CV (fumo, ipertensione,

ipercolesterolemia). In questi pazienti, le attuali linee guida di prevenzione CV della Società Europea di Cardiologia²⁹ raccomandano una particolare attenzione alla modifica degli stili di vita e indicano la necessità di mantenere stabilmente i valori del colesterolo LDL al di sotto di 115 mg/dl. Se la combinazione di dieta ed esercizio fisico non è in grado di contenere i livelli di colesterolo LDL, per questi pazienti le linee guida invitano a considerare un approccio farmacologico²⁹. Attualmente, nel nostro Paese, in presenza di incrementi moderati dei valori della colesterolemia, questi soggetti sono spesso indirizzati a un trattamento con nutraceutici. Tuttavia, anche alla luce di quanto detto in merito a efficacia e sicurezza degli integratori nel controllo della colesterolemia, proprio in questi pazienti ezetimibe potrebbe rappresentare un'opzione di particolare rilievo. In effetti, quando impiegata in mono-tera-

pia, ezetimibe è in grado di ridurre il colesterolo LDL di circa il 20%³⁰.

Pertanto, nei soggetti con rischio CV intermedio-moderato, che dopo un adeguato intervento sullo stile di vita presentino valori di colesterolo LDL fino a 150 mg/dl, ezetimibe può dare un contributo sostanziale. In pratica, in questo contesto, la monoterapia con ezetimibe permetterebbe di raggiungere agevolmente il target di 115 mg/dl per il colesterolo LDL, come raccomandato dalle linee guida²⁹. Questo risultato verrebbe, inoltre, acquisito in piena sicurezza, senza il rischio di significativi effetti collaterali. Si deve, infine, sottolineare che la drastica riduzione dei costi derivante dalla perdita di brevetto dovrebbe rendere questo approccio con ezetimibe particolarmente costo-efficace. È tuttavia del tutto evidente che, come per i nutraceutici, i costi di questa opzione terapeutica dovrebbero essere sostenuti dai pazienti.

Conclusioni

- Diversi tipi di nutraceutici vengono oggi largamente impiegati nella popolazione generale in caso di modica elevazione dei valori del colesterolo plasmatico in alternativa alle statine, soprattutto nel timore di effetti collaterali. Tuttavia, le evidenze scientifiche disponibili indicano che la percezione generale che questi integratori siano efficaci e del tutto sicuri non è pienamente fondata. La monoterapia con ezetimibe si profila come una nuova interessante possibilità di intervento in questo scenario. Ezetimibe è un farmaco efficace e con una sicurezza dimostrata in studi clinici di grandi dimensioni.
- Il candidato ideale a questo trattamento è un soggetto con le seguenti caratteristiche:
 - profilo di rischio CV intermedio-moderato con probabilità di eventi CV letali a 10 anni < 5% secondo la carte del rischio SCORE della Società Europea di Cardiologia²⁹. In pratica, come già descritto, si tratta di un soggetto di età compresa tra i 45 e i 65 anni, non diabetico, senza storia di malattia CV e portatore di un singolo fattore di rischio, come fumo o ipertensione;
 - valori di colesterolo LDL compresi tra 115 e 150 mg/dl.
- In questi soggetti, in ambito di prevenzione primaria, ezetimibe è in grado di garantire il raggiungimento di livelli più sicuri di colesterolo LDL, senza rischi aggiuntivi. Al momento, questa opzione, come nel caso dei nutraceutici, non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale.

Bibliografia

- 1 Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160.
- 2 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.
- 3 Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2973-85.
- 4 Santini A, Novellino E. Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview. *Br J Pharmacol* 2017;174:1450-63.
- 5 Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, et al. Role of nutraceuticals in hypolipidemic therapy. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013;4:51-63.
- 6 Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:2-17.
- 7 Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:495.
- 8 Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;240:415-23.
- 9 De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1429-30.
- 10 ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de "levure de riz rouge" dans les compléments alimentaires Avis saisine n 2012-SA-0228. www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf.
- 11 Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharm* 2017;83:894-908.
- 12 Dujovne CA. Red yeast rice preparations: are they suitable substitutions for statins? *Am J Med* 2017;130:1148-50.
- 13 Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World J Microbiol Biotechnol* 2016;32:87.
- 14 FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol Products found to contain unauthorized drug. *FDA warns consumers to avoid red yeast rice promoted on Internet as treatments for high cholesterol products to contain unauthorized drug. Published August 9, 2007. Updated April 10, 2013. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022045125/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm108962.htm>.*
- 15 Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2013;4:177.
- 16 Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, et al. Role of nutraceuticals in hypolipidemic therapy. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013;4:51-63.
- 17 Ministero della Salute. *Dieta e nutraceutica*. In: *Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione. Feeding the planet, feeding it healthy*. Quaderni della Salute, n. 25, ottobre 2015, p. 61. Disponibile su: www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2556_allegato.pdf.
- 18 Surampudi P, Enkhmaa B, Anuurad E, et al. Lipid lowering with soluble dietary fiber. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:75.
- 19 Köhler J, Teupser D, Elsässer A, et al. Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2017;174:1281-9.
- 20 Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr* 2011;30:79-91.
- 21 Dulin MF, Hatcher LF, Sasser HC, et al. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1543-8.
- 22 Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: from in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis* 2015;243:449-61.
- 23 Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytochemicals with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytotherapy* 2016;23:1113-8.
- 24 Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl* 2017;24:1-15.
- 25 Aversa M, Pirro M. Nutraceutica: il punto di vista della SISA. *Giornale Italiano di Farmaco-economia e Farmacoutilizzazione* 2017;9:159-61.
- 26 Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 156 del 08/07/2014*.
- 27 Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415-27.
- 28 www.cuore.iss.it/Osservatorio/DistribuzioneRegionale.aspx.
- 29 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- 30 Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:447-70.