



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



3
2018
VOL. 25

Periodico bimestrale. Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 633/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art.1, comma 1, DCB PISA
Aut. trib. di Firenze n° 4387 del 12-05-94 - Giugno 2016 - 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 Projects and Publishing 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

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

Intervista a ...

Il medico vero custode del diritto alla salute
F. Anelli..... 3

Epatopatie Autoimmuni e Colestatiche
Modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo
AISF - SIMG..... 5

Test HIV
Il test HIV rapido salivare nel setting della Medicina Generale
G. Sampaolo, C. Gatto, V. Giovagnetti, S. Angeletti, F. Freddo, L. Butini 24

Ecografia in Pillole
Gli artefatti: artefatto da pseudoflusso (jet ureterali)
F. Fichera, I. Paolini, G. Fichera..... 30

Ecografia: Case Report
Due casi di lesioni focali epatiche solo ecograficamente simili
F. Fichera, I. Paolini, G. Fichera..... 32

SIMG-FCSA: Anticoagulazione
Documento di Consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione
D. Parretti, P. Grilli, F. Bastiani, A. Medolla, C. Manotti, D. Poli, S. Testa 35

IPP
La prescrizione degli inibitori di pompa protonica: un decalogo per la Medicina Generale
C. Tosetti, E. Ubaldi, I. Grattagliano, R. Scoglio, T. Mastronuzzi, A. Belvedere, et al. 36

SPECIALITIES CORNER: Dieta Low-FODMAP
Dieta Low-FODMAP. Di cosa parliamo? Solo per l'intestino irritabile?
E.S. Corazzari..... 43

Scienze "Omiche"
Epigenomica: un "nuovo codice" oltre la sequenza di basi
M. Collotta..... 49

Sassolino
La professione di genere
M. Musto, G. Pesolillo, A. Votino 53

Anziano Fragile
Le cause di fratture nel paziente anziano fragile
A. Di Gregorio 54

Farmaci di Automedicazione
Disturbi digestivi funzionali e stile di vita
A. Giacosa 71

L'opinione del medico di medicina generale
E. Ubaldi 74

Disfagia
Il problema disfagia nelle cure primarie. Seconda parte
M. Spadola Bisetti, T. Mastronuzzi 75

SPECIALITIES CORNER: Oncologia
L'immunoterapia in oncologia
P. Giannatempo..... **video** 82

Prevenzione cardiovascolare
Position Paper SIMG-FADOI-AMD **video**

Inseri Speciali
HS-Newsletter
Istruzioni per gli Autori

Rivista Società Italiana di Medicina Generale

Scarica l'App

Disponibile su  

Intervista al neo-presidente FNOMCeO, Filippo Anelli

Filippo Anelli, Presidente dell'Ordine dei Medici di Bari, è il nuovo Presidente della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO), carica che ricoprirà fino al 2020.

La Rivista SIMG ha voluto raccogliere nell'intervista che segue le considerazioni del neo-presidente sulla professione medica e sulle criticità da risolvere.

Il medico vero custode del diritto alla salute

Presidente Anelli, che bilancio traccia di questi primi mesi alla guida della FNOMCeO e quali sono le linee di governo di questa Federazione tanto importante quanto complessa?

Questi primi quattro mesi di presidenza penso possano essere giudicati in modo assolutamente positivo nel senso che è stata avviata una gestione della Federazione improntata a dare risposte a problemi già presenti nella fase pre-elettorale, *in primis* il disagio profondo della professione e mettere in campo una discussione da cui ci attendiamo risultati concreti. Il disagio vissuto oggi dal medico è una situazione ben nota, dovuta all'utilizzo della leva economicistica da parte del governo e delle aziende sanitarie nei meccanismi di gestione della professione e in particolare nel rapporto tra medico e cittadino. Questo atteggiamento che cerca di far prevalere sempre di più l'interesse economico rispetto alle aspettative di cura della cittadinanza, sta determinato una distorsione dei fondamentali principi ispiratori del rapporto tra medico e cittadino, con la conseguenza di esasperare gli animi come dimostrano gli episodi di

violenza a carico dei sanitari recentemente verificatisi.

La Federazione ha preso atto di questa situazione e nel primo consiglio nazionale ho preannunciato l'avvio di una discussione su queste tematiche con l'intento di indire degli Stati Generali, che rappresentano un punto di partenza per elaborare strategie di cambiamento sia interne, relative al codice deontologico, sia nei rapporti con la politica e il Ministero, con un'ipotesi di lavoro di modifica sulla legge 502/1992 sul riordino del Servizio Sanitario Nazionale.

Nella configurazione del Sistema Nazionale Linee Guida prevista ai sensi della legge Gelli-Bianco che ruolo la FNOMCeO e quali sono le criticità?

Il problema delle Linee Guida in relazione alla legge n. 24/2017 attiene ai risvolti penali correlati con la responsabilità medica. La preoccupazione è che uno strumento di estrema utilità nella pratica clinica di tutti i giorni, che aiuta il medico a essere sempre più aderente alle evidenze scientifiche tenendo conto delle specificità di ogni caso, si trasformi in una pratica di



carattere burocratico. Le Linee Guida così non rappresentano più delle raccomandazioni, ma dei punti di riferimento a cui ancorarsi per evitare un'azione penale. Tutto questo crea un disagio nella pratica clinica perché la burocratizzazione della professione ostacola la flessibilità, valore fondamentale per il medico, interferendo nella complessità del rapporto tra medico e paziente.

Provvedimenti che portano a una standardizzazione e irrigidimento delle procedure non colgono la natura di questo complesso rapporto tra medico e assistito e si riverberano negativamente sul cittadino.

La criticità è dunque rappresentata dalla difficoltà di conciliare questi due aspetti. Ma non solo.

La burocratizzazione delle Linee Guida comporterà difficoltà sempre maggiori al loro adeguamento alle continue evoluzioni in ambito scientifico e alle revisioni delle evidenze. In questa prima fase in cui l'accreditamento delle Società Scientifiche per l'elaborazione delle Linee Guida comporta processi burocratici complessi e lunghi, è preoccupante pensare a cosa possa accadere nel momento in cui un medico aderisce a una linea guida ormai superata ma non ancora aggiornata a causa dei vincoli della burocrazia: come si può fare

comprendere una situazione del genere a un giudice?

Quali misure e quali programmi intende mettere in atto la Federazione a difesa dell'autonomia della professione medica e quale messaggio vorrebbe inviare al nuovo Parlamento e alla politica in generale?

Per tornare ad avere autonomia si deve fare una riflessione attenta su che cosa sia oggi la professione medica. Si deve fare comprendere a politici e burocrati come una medicina amministrata, basata su algoritmi, non risolve i problemi, né su un piano economico perché significa scaricare su altri soggetti gli oneri delle cure, né sul piano dell'efficacia, perché questa impostazione rigida crea una pessima Medicina.

Bisognerebbe rivalutare la professionalità del medico, coinvolgendo nella riflessione

anche la società civile per cercare, insieme, di ridefinire il rapporto fra medico e cittadini. La Federazione si sta muovendo in questo senso: è stata definita una roadmap di sei incontri su sei macro-aree che rappresentano le tappe preliminari verso gli Stati Generali.

Nel frattempo, in termini molto concreti, la Federazione ha avviato una campagna contro le fake-news il cui obiettivo è rivalutare la figura del medico agli occhi dei cittadini, facendo passare il messaggio che la professione medica è altamente complessa e richiede un percorso formativo per inserirsi nel mondo del lavoro difficile e di lunga durata, in media dieci anni. Un percorso formativo che non si esaurisce con l'abilitazione professionale, ma che prosegue nel tempo dovendo il medico obbligatoriamente aggiornarsi ogni anno, seguendo corsi di formazione continua, in modo da essere sempre all'altezza del suo delicato compito.

Vogliamo quindi attraverso questa iniziativa sulle fake-news ribadire la competenza

e la professionalità dei medici italiani, sottolineandone la credibilità e il ruolo fondamentale di interlocutore del cittadino sui temi di salute.

Un altro aspetto importante che vogliamo recuperare è quello del ruolo sociale della professione: l'attività del medico non può essere svincolato dall'etica che a sua volta non può essere sganciata dalla società. Alcune norme e leggi hanno tuttavia cancellato la libertà del medico, un aspetto che si correla all'etica. Il medico è un professionista che risponde a valori diventati parte integrante della nostra costituzione, come l'obbligo di cura di un cittadino al di là del colore della pelle, del credo religioso, del censo e dello stato sociale. Valori che la Medicina ha ereditato dai tempi di Ippocrate e che sono diventati patrimonio costitutivo dell'organizzazione sociale del mondo occidentale.

Questi valori ricordano che gli uomini sono tutti uguali e che la professione medica è una professione nobile. Il medico resta il vero custode del diritto alla salute.

EPATOPATIE AUTOIMMUNI E COLESTATICHE: Modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo.



ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL FEGATO
(AISF)



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE
(SIMG)

AISF

Annarosa Floreani, Edoardo G. Giannini,
Pietro Invernizzi, Marco Lenzi, Luca Miele,
Luigi Muratori, Francesco Paolo Russo,
Mauro Viganò.

SIMG

Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi,
Enzo Ubaldi.



Indice

Note introduttive	Pag. 3
Sezione 1. Case finding: in quali pazienti ricercare un'epatopatia colestatica e in quali quella autoimmune?	Pag. 4
Sezione 2. La diagnosi.	Pag. 5
Scheda 2.1. Il sospetto clinico.	Pag. 5
Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico.	Pag. 5
Sezione 3. La Colangite Biliare Primitiva.	Pag. 6
Scheda 3.1. Le indagini di laboratorio.	Pag. 6
Scheda 3.2. L'istologia.	Pag. 6
Scheda 3.3. La diagnostica non-invasiva.	Pag. 7
Scheda 3.4. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?	Pag. 7
Scheda 3.5. Indicazioni per un corretto follow-up.	Pag. 7
Sezione 4. La Colangite Sclerosante Primitiva.	Pag. 8
Scheda 4.1. Le indagini di laboratorio.	Pag. 8
Scheda 4.2. L'istologia.	Pag. 8
Scheda 4.3. La diagnostica non-invasiva.	Pag. 8
Scheda 4.4. La diagnostica invasiva.	Pag. 9
Scheda 4.5. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?	Pag. 9
Scheda 4.6. Indicazioni per un corretto follow-up.	Pag. 9
Sezione 5. L'epatite autoimmune e le sindromi da overlap.	Pag. 10
Scheda 5.1. Le indagini di laboratorio.	Pag. 11
Scheda 5.2. L'istologia.	Pag. 11
Scheda 5.3. La diagnostica non-invasiva.	Pag. 11
Scheda 5.4. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?	Pag. 12
Scheda 5.5. Indicazioni per un corretto follow-up.	Pag. 12
Sezione 6. Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute.	Pag. 13
Scheda 6.1. Quali altre patologie è opportuno ricercare in pazienti con epatopatia autoimmune e colestatica?	Pag. 13
Scheda 6.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?	Pag. 13
Scheda 6.3. Il paziente, la famiglia e oltre.	Pag. 14
Sezione 7. Il trapianto.	Pag. 15
Scheda 7.1. Il timing per la chirurgia.	Pag. 15
Scheda 7.2. Le competenze dell'epatologo.	Pag. 15
Scheda 7.3. Le competenze del MMG.	Pag. 15
Per saperne di più	Pag. 16



Note introduttive

Il fegato è indubbiamente un organo complesso che a causa delle sue molteplici funzioni risulta essere facilmente esposto a svariati tipi di insulti di natura esogena. Tuttavia, tra le malattie che colpiscono primitivamente il fegato alcune sono causate da alterazione di sistemi endogeni. In particolare, la partecipazione del sistema immunitario alla integrità morfo-funzionale del fegato è evidenziata proprio dall'esistenza di epatopatie croniche che riconoscono alterazioni del sistema immunitario tra i meccanismi fisiopatologici di danno. A esserne primariamente interessati possono essere gli epatociti o le cellule costituenti il sistema biliare intra e/o extraepatico e pertanto, dal punto di vista clinico, distinguiamo delle forme a impegno prevalentemente epatocellulare (epatite autoimmune, AIH) da forme prevalentemente o essenzialmente colestatiche (colangite biliare primitiva, CBP; colangite sclerosante primitiva, CSP). A queste si aggiungono poi delle condizioni di overlap che possono essere variamente caratterizzate da entrambe le sfumature cliniche ed istologiche. In particolare, l'AIH è caratterizzata da un danno prevalentemente di tipo necro-infiammatorio, la CBP da un danno colestatico che colpisce i dotti biliari intraepatici, e la CSP da un danno prevalentemente colestatico che interessa le grosse vie biliari intra- o extra-epatiche.

Da un punto di vista epidemiologico, per nessuna delle tre malattie autoimmuni vi sono dei dati di prevalenza e di incidenza italiani rilevati con studi metodologicamente accurati. Attualmente in Italia solo la CSP ha diritto alla certificazione per malattia rara, stante una prevalenza di non oltre 5 pazienti/10.000 abitanti, ed in linea con il regolamento n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio Europeo, mentre a livello europeo anche l'AIH e la CBP rientrano nel Reference Rare Network (ERN), la cui mission è quella di istituire dei percorsi multidisciplinari e standardizzati per pazienti con malattie rare riconoscendo centri di eccellenza per diagnosi, trattamento e follow-up. Si stima che la prevalenza dell'AIH in Europa sia variabile da 16 a 18 casi/100.000 abitanti e che l'incidenza sia in aumento e stimata essere di 1-2 casi/100.000 abitanti/anno. La CSP in Europa, presenta una prevalenza stimata variabile da 1 a 16 casi/100.000 abitanti, con una prevalenza più alta nei pazienti con colite ulcerosa (range: 2.4-7.5%). La CBP predomina nel sesso femminile con un rapporto di 9:1 negli studi antecedenti al 2000 ma che tende a ridursi fino a 5:1 negli studi più recenti. L'estrazione dati dal database Health Search della medicina generale in Italia ha stimato per la CBP una prevalenza di 28 casi/100.000 abitanti ed un'incidenza di 5.3 casi/100.000 abitanti nel 2015.

In generale, le epatopatie autoimmuni e colestatiche possono avere un andamento insidioso e paucisintomatico così come, talvolta, avere un esordio acuto. Infatti, sebbene queste possano presentarsi a volte in forma lieve, molto spesso si tratta di malattie complesse e quasi sempre ad interessamento sistemico o aventi ricadute importanti su altri sistemi ed apparati. Pertanto, il sospetto e la diagnosi precoce sono dunque passaggi cruciali per una gestione efficace della malattia in quanto incidenti sulla storia naturale della stessa.

Queste caratteristiche rendono l'inquadramento clinico di questi pazienti quanto mai dinamico e pertanto necessitante di un approccio spesso multidisciplinare con programmi di intervento e monitoraggio che devono necessariamente coinvolgere diversi specialisti ma soprattutto il medico di medicina generale (MMG) in primis per un precoce riconoscimento in pazienti con polipatologie su base immunologica o anche per un iniziale depistage di pazienti che possono presentare alterazioni di laboratorio in asintomaticità, allo scopo di indirizzare precocemente e adeguatamente il paziente alla valutazione specialistica. Inoltre, la gestione terapeutica di queste patologie, basata prevalentemente sul trattamento cronico, necessita di una forte condivisione e univocità di vedute tra il MMG e lo specialista Epatologo, soprattutto in presenza di forme poco responsive o che necessitino di rivalutazioni diagnostiche iterative. Pertanto, appare evidente che una gestione condivisa basata sulla stretta collaborazione tra MMG, specialista Epatologo e, quando necessario, ulteriori specialisti, è essenziale affinché il percorso assistenziale complessivo del paziente con patologie epatiche autoimmuni e colestatiche sia adeguato e appropriato dal punto di vista sia diagnostico sia terapeutico, e possa favorire la migliore gestione di questi pazienti con malattie complesse ad andamento cronico.

Questo documento si propone di guidare, attraverso l'organizzazione in schede, la gestione di questi pazienti assegnando le rispettive competenze al MMG ed allo specialista Epatologo durante le varie fasi della malattia, dal sospetto alla diagnosi, fino alla condizione estrema di trapianto d'organo.



SEZIONE 1.

Case finding: in quali pazienti ricercare un'epatopatia colestatica ed in quali quella autoimmune?

La CBP è predominante nel sesso femminile e deve essere sospettata in qualsiasi paziente che abbia le seguenti caratteristiche:

1. asintomatico con positività degli anticorpi anti-mitocondrio eseguiti per screening.
2. asintomatico in cui si rileva un aumento non spiegato degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina, γ GT) durante esami di routine.
3. sintomatico con storia di prurito e/o astenia associati ad aumento degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina, γ GT).

La CSP è predominante nel sesso maschile e deve essere sospettata in tutti i pazienti con le seguenti caratteristiche:

1. diagnosi di malattia infiammatoria cronica dell'intestino (MICI) presentanti alterazione degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina, γ GT).
2. elevati valori degli enzimi epatici colestatici (fosfatasi alcalina, γ GT) in soggetto non portatore di una MICI e non altrimenti inquadrabile.

L'AIH è predominante nel sesso femminile e deve essere sospettata in qualsiasi paziente presentante:

1. malattia epatica acuta (ittero associato a incremento delle transaminasi, spesso ipergammaglobulinemia, in assenza di cause note di danno epatico o di assunzione di farmaci epatotossici).
2. malattia epatica cronica (ipertransaminasemia spesso fluttuante, associata ad ipergammaglobulinemia e positività degli autoanticorpi non organo specifici).
3. malattia autoimmune colestatica già nota (CBP o CSP) con marcato incremento delle transaminasi (overlap syndrome).
4. malattia extraepatica autoimmune associata ad alterazione degli indici di citolisi e/o colestasi.



SEZIONE 2. La diagnosi

Scheda 2.1. Il sospetto clinico.

Sebbene una epatopatia colestatica cronica sia a volte di non facile diagnosi soprattutto quando completamente asintomatica, la precoce identificazione di segni e sintomi, prima della comparsa di complicanze importanti, è la migliore opportunità per una gestione efficace. Sintomi precoci possono essere il prurito diffuso accompagnato da senso di stanchezza. Il paziente presenta spesso lesioni da grattamento diffuse su tutto il corpo. La comparsa di ittero, urine scure e feci chiare e schiumose sono segni di una malattia in fase avanzata. Importante è l'anamnesi che deve valutare attentamente l'eventuale recente assunzione di farmaci potenzialmente epatotossici, ma anche di fitoprodotti ed alcol. La presenza del segno di Courvoisier (colecisti distesa e palpabile) deve orientare verso una causa extra-epatica.

Diversamente, il sospetto clinico di un'epatite autoimmune è guidato prevalentemente dalla presenza di sintomi sistemici quale febbre e prostrazione estrema in un soggetto che presenta spesso altre malattie autoimmuni in campo reumatologico, endocrinologico o gastroenterologico.

Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico.

Il riscontro occasionale di un'alterazione di parametri biochimici epatici in un soggetto asintomatico, spesso di sesso femminile, è la situazione più frequente. I test di laboratorio, così come le tecniche di imaging, sono essenziali per distinguere le epatopatie colestatiche da quelle a prevalente carattere epatocellulare.

Generalmente il paziente si presenta con un lieve-moderato innalzamento dei valori della γ GT e/o della fosfatasi alcalina con o senza ipertransaminasemia in una fase asintomatica o paucisintomatica. Tuttavia, il sospetto di malattia colestatica deve sempre esserci anche quando il rialzo delle γ GT è transitorio e si risolve spontaneamente. La persistenza per almeno 6 mesi di valori elevati di γ GT da soli o accompagnati da fosfatasi alcalina e transaminasi è la manifestazione biochimica più classica. L'alterazione di alcuni altri parametri di laboratorio può alimentare il sospetto, e tra questi soprattutto la bilirubina (>1.1 mg/dL) con predominanza della forma coniugata.

Il sospetto di epatite autoimmune si basa sul riscontro di livelli elevati di transaminasi (5-10x, talora anche di più), di solito con ALT superiore ad AST, generalmente in donne in cui siano state escluse le cause virali, alcolica, tossica e metabolica. Non di rado l'andamento della biochimica può essere fluttuante, con riduzione marcata delle transaminasi, talora sino a normalizzazione spontanea, e successiva ri-elevazione, per cui il monitoraggio longitudinale degli indici di citolisi assume in tali casi un ruolo importante.



SEZIONE 3.

La Colangite Biliare Primitiva

La CBP è una malattia infiammatoria autoimmune colestatica del fegato che può evolvere fino alla cirrosi biliare.

Le prime descrizioni della patologia risalgono alla metà del 1800 quando le diagnosi erano tardive e la maggior parte dei pazienti aveva un quadro avanzato di patologia tanto da essere denominata Cirrosi Biliare Primitiva (ancor prima definita con i termini di “colangite cronica non suppurativa” o “colangite autoimmune”). L'avanzamento delle tecniche diagnostiche permette oggi un riconoscimento precoce della patologia prima dell'evoluzione in cirrosi, complicanza che si presenta solo in un sottogruppo di pazienti. Alla luce di questo, la comunità scientifica mondiale di epatologia, da settembre 2015, ha modificato la denominazione in Colangite Biliare Primitiva.

La diagnosi si basa generalmente sulla presenza di test epatici indicativi di epatite colestatica associati alla presenza di anticorpi circolanti anti-mitocondrio (AMA) ed anti-nucleo specifici per la malattia (anti-gp210 ed anti-sp100) (Tabella 1). La biopsia epatica non è strettamente necessaria per la diagnosi.

La presenza degli anti gp-210 e/o anti sp-100 (20-40% dei casi) è associata ad una malattia più aggressiva con evoluzione più severa.

Tabella 1. Criteri diagnostici per la CBP*.

1. Evidenza di colestasi: Fosfatasi Alcalina > v.n. (valore normale)
2. Positività anticorpale: AMA > 1:40 oppure anti-gp210 e/o anti sp-100 positivi
3. Istologia: colangite distruttiva non suppurativa
* Sono necessari 2 criteri su 3

A completamento si possono utilizzare:

- Risonanza magnetica dell'addome mirata allo studio delle vie biliari, in soggetti senza autoanticorpi sierici.
- Densitometria ossea vista la frequente associazione con osteoporosi.
- Qualora presente secchezza oculare, test di Schirmer (utilizzato per quantificare la secrezione lacrimale).

Formulata la diagnosi, l'epatologo può richiedere l'esenzione specifica per patologia (codice 008.571.6). In questo modo il paziente avrà diritto ad ecografia dell'addome, gastroscopia ed alcuni esami ematici, utilizzati per il monitoraggio della CBP.

Scheda 3.1. Le indagini di laboratorio

Le indagini biochimiche di I livello includono:

- Indici di colestasi: soprattutto la fosfatasi alcalina, ma anche γ GT e bilirubina
- Indici di danno epatocitario: transaminasi (AST, ALT)

In presenza di alterazione di questi parametri, è indicato procedere alla valutazione di indagini di II livello:

- Indici di sintesi/stadiazione: tempo di protrombina (PT), colesterolo totale, piastriane
- Parametri immunologici: IgG, IgA, IgM, autoanticorpi organo- e non-organo-specifici (ANA, SMA, LKM, AMA, pANCA, anti sp-100, anti gp-210).

Scheda 3.2. L'istologia

L'istologia epatica su biopsia mostra lesioni patognomoniche di colangite distruttiva non suppurativa (p.es. granulomi, etc) ed è necessaria: i) nel sospetto di CBP con AMA negativi (5-10% dei casi); ii) nei casi di risposta incompleta all'acido ursodesossicolico (UDCA) per escludere diagnosi alternative; iii) in caso di elevati livelli di transaminasi e/o delle IgG, soprattutto per verificare la possibile presenza di sindrome da overlap con AIH.



Scheda 3.3. La diagnostica non-invasiva

Come nel caso delle altre malattie epatiche, l'ecografia epatica può fornire informazioni utili su morfologia del parenchima epatico e segni di eventuale ipertensione portale. La stima della fibrosi epatica è possibile anche utilizzando metodiche non invasive: l'elastografia epatica (Fibroscan), a oggi la più utilizzata, è in grado di predire con accuratezza l'assenza di fibrosi e la fibrosi avanzata nelle CBP, ma non la fibrosi moderata. Una progressione di 2,1 kPa/anno aumenta il rischio di trapianto o scompenso epatico di 8 volte.

Scheda 3.4. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?

Il cardine della terapia è l'UDCA, a un dosaggio di 13-15 mg/kg/die. In Italia è disponibile anche il tauro-UDCA, che potrebbe avere dei vantaggi rispetto all'UDCA. Questi farmaci sono dispensabili dal SSN in NOTA AIFA n. 2 e possono essere prescritti dal MMG. Circa il 30-40% dei pazienti hanno una risposta biochimica nulla o incompleta alla terapia (definizione: fosfatasi alcalina >1.5 volte il valore superiore della norma dopo 12 mesi di terapia). Nel 2016 l'acido obeticolico (OCA) è stato registrato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana e dall'European Medicine Agency (EMA) per il trattamento della CBP con risposta incompleta in associazione all'UDCA oppure in pazienti intolleranti all'UDCA, ed è stato inserito come terapia di seconda linea dopo l'UDCA nelle linee guida europee. In Italia è ora prescrivibile presso centri di riferimento. L'aggiunta dell'OCA permette di raggiungere il controllo della malattia in circa metà dei pazienti. Il prurito è l'unico possibile effetto collaterale, che è lieve e si riduce dopo i primi mesi di terapia. Al momento varie molecole sono in fase di sperimentazione e alcune hanno dimostrato interessanti risultati in fase pre-clinica e clinica.

Nelle fasi avanzate di malattia si rendono necessarie terapie per le complicanze della cirrosi. Nelle cirrosi avanzate può essere necessario anche il trapianto di fegato, in una percentuale bassa di pazienti grazie a diagnosi e trattamento precoce.

Esistono inoltre delle terapie sintomatiche utili ad alleviare i sintomi. Per il prurito i farmaci più utilizzati sono gli antistaminici e la colestiramina. La prescrizione degli agenti farmacologici anti-prurito deve essere fatta per gradi partendo dagli agenti chelanti i sali biliari (colestiramina, 4-16 g/die), passando in caso di non risposta alla rifampicina (150-300 mg/die) che inducendo il citocromo P450 aumenterebbe il catabolismo dei sali biliari. In caso d'intolleranza o non risposta si passa alla sertralina (da 25 mg serali fino a un massimo di 75 mg) e quindi agli antagonisti degli oppiacei che però sono di difficile gestione a causa degli effetti collaterali. Sono in fase di studio due nuovi agenti inibenti il trasporto degli acidi biliari a livello del primo tratto dell'intestino. La secchezza oculare viene contrastata con l'utilizzo di lacrime artificiali; per l'osteoporosi si somministra vitamina D e calcio. Non è necessario trattare l'ipercolesterolemia in quanto non aumenta il rischio cardiovascolare.

Scheda 3.5. Indicazioni per un corretto follow-up

I pazienti devono essere seguiti sempre anche dallo specialista e sottoposti a follow-up per il rischio di complicanze e per la diagnosi precoce di epatocarcinoma. In particolare, ogni 6 mesi si raccomanda l'esecuzione degli esami di funzione epatica (bilirubina, fosfatasi alcalina, γ GT, transaminasi, profilo proteico, alfa-fetoproteina nei pazienti maschi) ed annualmente l'esecuzione dell'ecografia epatica (ogni 6 mesi nei pazienti con cirrosi epatica). Il Fibroscan ha indicazione ogni 2 anni.

Alcuni scores permettono allo specialista di predire con discreta approssimazione la sopravvivenza del paziente e quindi di quantificare il rischio di giungere al trapianto epatico. È possibile così identificare i pazienti a basso rischio di evoluzione che possono essere affidati al MMG per il follow-up non necessitando di controllo specialistico.

Per il monitoraggio dello stato di mineralizzazione ossea è indicata l'esecuzione di una densitometria ossea che è consigliabile ripetere ogni due anni.



SEZIONE 4.

La Colangite Sclerosante Primitiva

La diagnosi di CSP si basa sulla combinazione di manifestazioni cliniche (sintomi e segni di colestasi o astenia profusa), alterazioni laboratoristiche (in particolare aumento della fosfatasi alcalina e della γ GT), aspetti di imaging (alterazioni e irregolarità dell'albero biliare caratterizzate da stenosi e dilatazioni) ed immagini istologiche.

Scheda 4.1 Le indagini di laboratorio

L'inquadramento del paziente richiede innanzitutto una valutazione laboratoristica. Le indagini biochimiche di I livello includono:

- Indici di colestasi: fosfatasi alcalina, γ GT, bilirubina
- Indici di danno epatocitario: transaminasi (AST, ALT)

In presenza di alterazione di parametri colestatici e/o citolitici è indicato procedere alla valutazione di indagini di II livello, che comprendono:

- Indici di sintesi: tempo di protrombina (PT), colesterolo totale
- Parametri immunologici: IgG, IgA, IgM, autoanticorpi organo- e non-organo-specifici (ANA, SMA, LKM, AMA)

Infine sono da ritenersi di III livello il dosaggio dei p-ANCA e della calprotectina fecale.

Scheda 4.2. L'istologia

L'approfondimento istologico tramite biopsia epatica è un intervento diagnostico di competenza e decisione specialistica.

In particolare, la biopsia epatica è indicata nelle seguenti condizioni:

- a) Sospetta overlap con AIH
- b) Diagnosi di malattia a piccoli dotti se la colangio-RMN non dimostra le tipiche alterazioni dell'albero biliare
- c) Diagnosi differenziale con altre colangiopatie croniche
- d) Stadiazione di malattia
- e) Sospetto colangiocarcinoma

L'alterazione tipica anche se non patognomonica di CSP è rappresentata dalle lesioni dei dotti biliari con deposizione concentrica periduttulare "a buccia di cipolla" della fibrosi. L'esame istologico identifica, analogamente alla CBP, 4 stadi: 1) flogosi obliterativa dei dotti biliari; 2) fibrosi periduttale in assenza di epatite da interfaccia; 3) fibrosi perisetale; 4) cirrosi.

Scheda 4.3. La diagnostica non invasiva

L'inquadramento del paziente con CSP prevede il ricorso a diverse metodiche diagnostiche strumentali sia in prima diagnosi che nel follow-up.

- Ecografia epatica: non è di grande ausilio nella diagnosi ma può fornire informazioni utili su: i) eventuale dilatazione delle vie biliari; ii) presenza di colelitiasi o calcolosi intraepatica; iii) morfologia del parenchima epatico; iv) segni di ipertensione portale; v) alterazioni della colecisti e/o delle vie biliari indicative di neoplasia.
- Risonanza magnetica nucleare dell'addome superiore con colangiografia (colangio-RMN): permette di valutare la morfologia delle vie biliari e può essere diagnostica di malattia quando sono coinvolti i dotti biliari più grossi.
- Elastografia epatica (Fibroscan): offre informazioni sulla perdita dell'elasticità del fegato dovuta all'ac-



cumulo di tessuto cicatriziale; un cut-off > di 9.6 kPa è indicativo di malattia avanzata. Il Fibroscan è soprattutto una metodica utile nel follow-up dei pazienti per valutare la progressione di malattia.

Scheda 4.4. La diagnostica invasiva

Colangio-pancreatografia retrograda perendoscopica (ERCP): in casi selezionati può essere utile soprattutto nella diagnosi differenziale di colangiti sclerosanti secondarie (ad esempio la colangite IgG4-correlata) o di stenosi delle vie biliari (benigne o maligne). Questa metodica permette oltre alla valutazione morfologica dell'albero biliare, il campionamento per la citologia (mediante brushing) ed il campionamento bioptico. L'ERCP viene comunemente utilizzata in caso di complicanze della malattia: ad esempio in caso di stenosi delle vie biliari in cui è richiesta la dilatazione oppure per inserire dei dilatatori che permettono di aumentare il flusso biliare (stent).

Scheda 4.5. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?

Non esiste un farmaco di provata efficacia per il trattamento della CSP. Tuttavia alcuni trattamenti possono giovare al paziente:

- UDCA: indicato alle dosi standard (15 mg/kg di peso corporeo). Non sono raccomandate dosi più alte in quanto hanno dimostrato un significativo aumento di complicanze dell'epatopatia rispetto al placebo.
- Farmaci immunosoppressori: sono indicati in associazione ad UDCA in caso di sindrome da overlap con l'epatite autoimmune. Si usa il prednisone alla dose di 60 mg/die per la prima settimana scalando fino a raggiungere il mantenimento di 7.5-10 mg/die. È possibile dimezzare il dosaggio del prednisone se si aggiunge azatioprina 50 mg al giorno, scalando progressivamente lo steroide e mantenendo l'azatioprina a lungo termine. Una valida alternativa è la budesonide alla dose iniziale di 9 mg/die in 3 somministrazioni per le prime 2 settimane, poi riducendo a 6 mg/die in 2 somministrazioni, fino al mantenimento di 3 mg. Di seconda linea in caso di non risposta sono il micofenolato mofetil, la ciclosporina ed il tacrolimus.
- Antibiotici: sono indicati nei casi di colangite batterica ed in particolare quelli diretti contro la flora batterica intestinale (ciprofloxacina in associazione a metronidazolo oppure vancomicina).
- Farmaci biologici: sono utilizzati per bloccare la componente infiammatoria nei pazienti che presentano CSP associata a MICI. Tra questi, gli anticorpi monoclonali diretti contro prodotti liberati dalle cellule infiammatorie (anti-TNF e anti-integrina linfocitaria α4β7 [vedolizumab]). L'uso di questi farmaci è raccomandato solo in centri specializzati.
- Farmaci per il prurito: sintomo molto fastidioso che può alterare la qualità di vita del paziente. (Vedi scheda 3.4).

Scheda 4.6. Indicazioni per un corretto follow-up

È estremamente importante che i pazienti siano seguiti sempre anche dallo specialista e che siano sottoposti ad un accurato follow-up per l'alto rischio di complicanze e per la diagnosi precoce di eventuali complicanze neoplastiche. In particolare è necessario che il follow-up del paziente venga distinto in un monitoraggio epatico ed in uno intestinale:

- Monitoraggio della malattia epatica: ogni 6 mesi l'esecuzione degli esami di funzione epatica (bilirubina, fosfatasi alcalina, γGT, transaminasi, profilo proteico, Ca19-9), mentre l'esecuzione della colangio-RMN, con cadenza variabile, può essere riservata a casi particolari. Il Fibroscan ha indicazione ogni 2 anni.
- Monitoraggio della MICI: ogni 6 mesi il dosaggio della calprotectina fecale. In caso di colite ulcerosa si consiglia l'esecuzione di colonscopia con biopsie intestinali ogni 2 anni, utile per la diagnosi precoce di tumore del colon.
- Monitoraggio della mineralizzazione ossea: è indicata l'esecuzione di una densitometria ossea ogni due anni.



SEZIONE 5.

L'epatite autoimmune e le sindromi da overlap

L'AIH è un'inflammatione cronica del fegato ad eziologia sconosciuta, con tendenza ad evolvere in cirrosi ed insufficienza epatica se non adeguatamente trattata. Predilige il sesso femminile con una frequenza di 3-4 volte superiore rispetto a quello maschile e può esordire in tutte le età. L'obiettivo fondamentale nella gestione del paziente con AIH è un rapido inquadramento della malattia ed un trattamento tempestivo. Dal punto di vista clinico, la malattia si caratterizza per un ampio spettro di condizioni che vanno dalla completa assenza di segni o sintomi a quadri di insufficienza epatica acuta che possono richiedere anche un trapianto urgente. I sintomi, quando presenti, sono caratterizzati da marcata astenia, malessere, poliartralgie e dispepsia fino a quadri di epatite acuta itterica del tutto indistinguibile dalle forme acute virali o tossiche. L'AIH deve essere considerata in diagnosi differenziale ogniqualvolta ci si trovi in presenza di un'ipertransaminasemia e/o cirrosi senza un'eziologia definita. Nel suo fenotipo classico, all'alterazione degli indici di citonecrosi epatica si associano un'ipergammaglobulinemia policlonale IgG e la presenza di autoanticorpi circolanti non organo specifici. La diagnosi si fonda sul riscontro di più elementi clinici, laboratoristici ed istologici, nessuno dei quali tuttavia è patognomonico di malattia. In assenza di un test diagnostico specifico si è reso necessario lo sviluppo di score diagnostici che utilizzando i diversi parametri sopra menzionati consentono di elaborare un punteggio numerico che indica la probabilità di diagnosi di AIH (Tabella 2).

Tabella 2. Score diagnostico per AIH.

Parametro	Punteggio
ANA o SMA \geq 1:40	1
ANA o SMA \geq 1:80	2
LKM \geq 1:40	2
SLA/LP qualunque titolo	2
IgG o γ -globuline > limite superiore di normalità	1
IgG o γ -globuline > 1.1x il limite superiore di normalità	2
Esame istologico:	
compatibile con AIH	1
tipico per AIH	2
non tipico per AIH	0
Assenza di marcatori di epatite virale:	
No	0
Si	1

Punteggio: < 6 indica diagnosi improbabile, tra 6 e 7 diagnosi probabile, \geq 8 diagnosi definita

Alcuni pazienti con AIH presentano simultaneamente o in modo sequenziale alterazioni biochimiche, sierologiche o istologiche caratteristiche della CBP o della CSP. Queste situazioni vengono correntemente definite come "sindromi da overlap". Non esistono a tutt'oggi criteri internazionali che definiscono queste condizioni. Dal punto di vista pratico il problema di indentificare questi pazienti è legato alla necessità di affiancare alla terapia della sindrome colestatica un trattamento steroideo per il controllo della componente infiammatoria o viceversa. Poiché il più importante marcatore della componente epatitica a livello istologico è rappresentato dalla necrosi periportale, la biopsia epatica è fondamentale per il corretto inquadramento dei pazienti con una sindrome da overlap. Alcuni pazienti con concomitanti caratteristiche sia di tipo epatitico che colestatico



sembrano trarre beneficio da una terapia di combinazione con UDCA e immunosoppressori. Il suggerimento della letteratura è quello di identificare per ogni singolo paziente il fenotipo prevalente, sia esso epatitico o colestatico e di trattarlo inizialmente con una monoterapia riservandosi poi di integrarla con un secondo farmaco in caso di mancata risposta.

Scheda 5.1. Le indagini di laboratorio

Gli esami di I livello utili nella identificazione di un'AIH sono rappresentati da:

- esclusione di altre cause di epatopatia, ed in particolare virus e malattie metaboliche (resistenza insulinica, diabete, sindrome metabolica, dislipidemie)
- AST, ALT, γ GT, fosfatasi alcalina, elettroforesi sieroproteine, dosaggio quantitativo IgG, ecografia dell'addome superiore.

In presenza di elementi suggestivi (ipertransaminasemia, ipergammaglobulinemia) per una diagnosi di AIH si procede ad esami di II livello, di prevalente competenza specialistica:

- anticorpi anti-nucleo (ANA), anticorpi anti-muscolo liscio (SMA), anticorpi anti-microsomi di fegato e rene (LKM1), anticorpi anti-citosol epatico (anti-LC1), anticorpi anti-antigene solubile epatico (anti-SLA/LP). In assenza di queste reattività, se il sospetto clinico persiste è indicata la ricerca di anticorpi anti-antigeni citoplasmatici dei neutrofili (p-ANCA).

Sulla base del profilo autoanticorpale l'AIH è classificata in due sottotipi: Tipo 1 (positività di ANA, SMA, SLA/LP), Tipo 2 (positività di anti-LKM1 e/o anti-LC1). I due sottotipi differiscono dal punto di vista epidemiologico ma non clinico.

Scheda 5.2. L'istologia

La decisione di eseguire una biopsia per la diagnosi di AIH spetta allo specialista ed è da considerarsi un'indagine di III livello. La biopsia è un elemento irrinunciabile per la diagnosi di AIH in quanto consente il riscontro di quegli elementi che sono caratteristici anche se non patognomonici della malattia. La biopsia fornisce la descrizione di aspetti dell'infiammazione che sono caratteristici dell'AIH (infiltrato infiammatorio linfo-plasmacellulare, necrosi periportale, rosette infiammatorie, emperipolesis). Nelle forme ad esordio acuto prevale l'infiltrato lobulare con corpi acidofili e necrosi pericentrale. La definizione del grado di attività dell'infiammazione e dallo stadio della malattia sono rilevanti, oltre che per la diagnosi, anche nella decisione del tipo di trattamento. Una cirrosi istologica infatti è presente nel 25-30% dei casi di AIH all'esordio. Nei casi ad esordio acuto in diagnosi differenziale con le epatiti virali o tossiche, l'istologia può essere l'unico elemento che consente di identificare correttamente l'eziologia autoimmune. Nel contempo in presenza di un fenotipo di malattia non completamente suggestivo per la diagnosi di AIH, l'istologia può fornire importanti elementi di diagnosi differenziale.

Scheda 5.3. La diagnostica non invasiva

L'imaging (ecografia, TC, RM) non aggiunge elementi rilevanti per la diagnosi di AIH se non nel documentare segni di malattia evoluta. Nel monitoraggio longitudinale della malattia è sufficiente programmare l'esecuzione di un'ecografia dell'addome superiore con cadenza annuale e nei soggetti con cirrosi già presente all'esordio, a cadenza semestrale, è utile per il controllo del rischio di insorgenza dell'epatocarcinoma (HCC).

L'elastografia epatica (Fibroscan) è stata solo di recente validata nei pazienti con malattia epatica autoimmune. L'esecuzione del Fibroscan alla diagnosi può risentire negativamente dell'intensa attività infiammatoria sovrastimando lo stadio di malattia. Nei pazienti da almeno sei mesi in trattamento e con normalizzazione di parametri biochimici, il Fibroscan offre un utile strumento di monitoraggio non invasivo della malattia. Un cut-off di 16 kPa sembra identificare correttamente uno stadio di cirrosi nell'unico studio di validazione di questa metodica nell'AIH.

Prima di iniziare il trattamento, in particolare nelle donne in menopausa, è indicata l'esecuzione di una densitometria ossea che è consigliabile ripetere ogni due anni.



Scheda 5.4 Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?

L'obiettivo del trattamento dell'AIH è di ottenere una completa e persistente remissione dell'attività infiammatoria nel fegato (Histology Activity Index >3) e come end points secondari la normalizzazione dei valori delle transaminasi e delle IgG. Lo schema di trattamento deve essere personalizzato sulla base delle caratteristiche del paziente. Il prednisone o metilprednisolone al dosaggio di 1 mg/kg/die è il farmaco da utilizzare all'inizio della terapia a cui viene affiancata l'azatioprina dopo circa due settimane al dosaggio di 50 mg/die successivamente incrementabile fino a 1-2 mg/kg/die compatibilmente con l'assenza di effetti collaterali o tossicità e la risposta al trattamento stesso. Prima di iniziare il trattamento con azatioprina è suggeribile controllare il dosaggio di amilasi e lipasi per identificare l'esistenza di un'iperenzimemia pancreatica preesistente alla somministrazione del farmaco. Il dosaggio dello steroide potrà essere ridotto di 5-10 mg/settimana fino ad un mantenimento di 5-10 mg/die compatibilmente con il controllo di attività della malattia. La riduzione dello steroide deve essere guidato dalla risposta biochimica ed individualizzato per ogni singolo paziente. Lo steroide in monoterapia è preferibile in presenza di intolleranza o tossicità all'azatioprina oppure in caso di diagnosi non sicura in quanto la risposta al trattamento può essere utilizzata come elemento *ex-juvantibus* di supporto alla diagnosi stessa. In alternativa all'azatioprina, in caso di tossicità, può essere utilizzato il mofetil micofenolato (MMF, prescrivibile dallo specialista con piano terapeutico). I dati della letteratura indicano che il MMF è efficace nel controllare la malattia nei pazienti che hanno mostrato un'intolleranza all'azatioprina, ma sembra di modesta efficacia nei pazienti primitivamente non responsivi all'azatioprina. Sulla base dei risultati ottenuti in un trial internazionale un trattamento alternativo al prednisone nei pazienti naive è rappresentato dalla budesonide (off label) al dosaggio di 3 mg 3 volte al dì in associazione all'azatioprina. Il suo utilizzo è controindicato nei pazienti cirrotici perché l'estrazione del farmaco con il "primo passaggio" epatico è ridotta a causa degli shunts porto-sistemici secondari all'ipertensione portale e inoltre può favorire la trombosi portale. I pazienti candidabili a questo trattamento sono quelli in cui sono prevedibili gravi effetti collaterali della terapia steroidea tradizionale. La terapia di mantenimento va protratta per almeno 3 anni e per almeno 24 mesi dopo il raggiungimento della remissione biochimica, prima di intraprendere un tentativo di sospensione dello steroide per proseguire in monoterapia con la sola azatioprina. Se l'attività di malattia rimane controllata con il solo immunosoppressore si potrà poi procedere ad un tentativo di completa sospensione del trattamento, prima della quale può essere indicata la ripetizione di una biopsia in quanto il riscontro di una residua attività infiammatoria (HAI >3), anche in presenza di una persistente normalità delle transaminasi e delle IgG, rende la probabilità di riattivazione di malattia molto elevata.

L'integrazione con vitamina D e la somministrazione di bifosfonati (Nota AIFA n. 79) è utile per la prevenzione dell'osteoporosi.

Scheda 5.5. Indicazioni per un corretto follow-up

I controlli biochimici all'inizio del trattamento combinato con prednisone e azatioprina devono essere frequenti (ogni 2-4 settimane) fino alla normalizzazione dei parametri biochimici e il raggiungimento di un dosaggio di mantenimento dello steroide. Successivamente potranno essere estesi ad 1-3 mesi.

I pazienti con epatite autoimmune richiedono un monitoraggio continuo nel corso della vita in quanto le riattivazioni di malattia sono frequenti anche dopo una completa remissione biochimica. Un relapse dopo completa sospensione del trattamento si verifica spesso entro 12 mesi.

Oltre al controllo dei parametri biochimici i pazienti con AIH devono eseguire un'ecografia addominale una volta l'anno ed in quelli in remissione farmacologica il Fibroscan ogni 2 anni.

Nei pazienti cirrotici l'esecuzione dell'ecografia addominale ha cadenza semestrale. In base alla valutazione dello specialista saranno decisi i controlli endoscopici per il monitoraggio delle varici esofagee.



SEZIONE 6.

Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute

Scheda 6.1. Quali altre patologie è opportuno ricercare in pazienti con epatopatia autoimmune e colestatica?

Nei pazienti con AIH e con CBP o CSP è opportuno considerare la possibile presenza di altre patologie extraepatiche ad eziologia autoimmune (Tabella 3) e non autoimmune (Tabella 4).

Tabella 3. Patologie extraepatiche ad eziologia autoimmune più frequenti.

Epatite autoimmune	Colangite biliare primitiva	Colangite sclerosante primitiva
Tiroidite di Hashimoto	Sindrome di Sjogren	MICI (colite ulcerosa/M. di Crohn)
Artrite reumatoide	Tiroidite di Hashimoto	
Sindrome di Sjogren	Sindrome di Raynaud	
Vitiligine	Sclerodermia/CREST	
Glomerulonefrite	Artrite reumatoide	
Celiachia	Vitiligine	
Diabete mellito tipo I	LES	
	Polimiosite	
	Celiachia	

Tabella 4. Condizioni non autoimmuni associate frequentemente alle epatopatie croniche autoimmuni e colestatiche ed indicazioni sulla gestione.

Condizione	Gestione
<u>Osteopenia/osteoporosi</u> : valutazione con DEXA lombare e femorale.	Supplemento di calcio e vitamina D ed eventualmente bifosfonati.
<u>Deficit di vitamine liposolubili</u> : è opportuno dosare la vitamina D, la vitamina A e la vitamina K nelle forme colestatiche, la vitamina D nell'epatite autoimmune. Nelle epatopatie avanzate con allungamento dell'INR dosaggio vitamina K.	Integrazione delle vitamine carenti.
<u>Dislipidemie</u> : l'ipercolesterolemia è frequente nelle colestasi ma si caratterizza per valori alti di HDL e quindi non rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare. Se viceversa si associa a bassi livelli di HDL si inquadra in una dislipidemia a rischio cardiovascolare.	Se alti livelli di HDL: nessun trattamento. Se bassi livelli di HDL: fibrati o statina.

Scheda 6.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?

I pazienti con epatopatie autoimmuni e colestatiche spesso presentano manifestazioni cliniche dipendenti da un interessamento sistemico tanto da necessitare di un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento di altri specialisti.



CBP

Endocrinologo: gestione disfunzioni tiroidee (spesso ipotiroidismo).

Immuno-reumatologo: gestione altre patologie autoimmuni sistemiche; prevenzione e/o gestione dell'osteoporosi.

CSP

Gastroenterologo: ricerca e/o gestione di MICI e sorveglianza tumore del colon nei pazienti con MICI.

Endoscopista: gestione endoscopica delle stenosi biliari.

AIH

Endocrinologo: gestione disfunzioni tiroidee.

Diabetologo: gestione del diabete tipo 1 o indotto da terapia steroidea.

Immuno-reumatologo: gestione di altre patologie autoimmuni sistemiche; prevenzione e/o gestione dell'osteoporosi indotta dalla terapia steroidea.

Gastroenterologo: diagnosi e/o gestione della celiachia.

Dermatologo: diagnosi e gestione manifestazioni cutanee.

Scheda 6.3. Il paziente, la famiglia e oltre

Comunicare ad un paziente che è affetto da una malattia cronica di fegato ad incerta evoluzione e che necessita di monitoraggio e cure a vita ha spesso un impatto negativo sulla qualità di vita, legato alla “paura” di una patologia poco frequente e della quale spesso non ha sentito parlarne, e molto spesso ancora asintomatica (e quindi poco auto-valutabile).

Il MMG ha il compito importante di guidare il paziente ed i suoi familiari, in sintonia con lo specialista Epatologo, verso un intervento di educazione mirato a conoscere la malattia, a come intervenire e come controllarla, e che affianchi la prescrizione farmacologica. Obiettivo finale dell'intervento sarà l'empowerment, processo attraverso cui il soggetto acquisisce la conoscenza del problema necessaria per la partecipazione attiva e consapevole alle scelte terapeutiche, condizione indispensabile per garantire aderenza al trattamento e compliance.

Il paziente ed i familiari devono sapere che la malattia non è guaribile, che la prescrizione terapeutica richiede un monitoraggio e delle variazioni nel tempo, che la terapia spesso comporta effetti collaterali, che la malattia può presentare complicanze trattabili con opzioni mediche e chirurgiche, che è necessario recarsi periodicamente al centro specialistico di riferimento.

L'esistenza di associazioni di malati portatori della stessa condizione patologica può rappresentare un valido ed efficace supporto nell'affrontare le criticità di gestione della malattia stessa. In Italia, è stata da poco istituita l'associazione dei pazienti con malattia autoimmune del fegato che attraverso il proprio sito web (<http://www.amafonlus.it>) mette a disposizione degli iscritti consigli pratici e suggerimenti utili alla gestione di vari aspetti clinici e burocratici legati alla malattia.



SEZIONE 7. Il trapianto

Scheda 7.1. Il timing per la chirurgia.

Il trapianto di fegato è indicato nel paziente affetto da:

- CBP: in caso di malattia epatica scompensata, ipertensione portale complicata o prurito incontrollabile ed intollerabile refrattario a tutte le terapie mediche disponibili.
- CSP: il colangiocarcinoma non è più un criterio di esclusione per il trapianto, casi strettamente selezionati sulla base di indagini radiologiche e marcatori biologici possono essere inseriti in lista trapianto. I pazienti con CSP e colite ulcerosa devono essere sottoposti a colonscopia ogni anno prima e dopo il trapianto a causa del rischio più elevato di sviluppare il cancro del colon.
- AIH: in caso di malattia epatica scompensata, o in caso di insufficienza epatica acuta, quando un trattamento immunosoppressivo è di solito inefficace e potenzialmente deleterio per il rischio di sepsi.

Scheda 7.2. Le competenze dell'epatologo.

L'epatologo di riferimento dovrebbe far parte di un team multidisciplinare all'interno del Centro Trapianti e dovrebbe essere in grado di gestire:

- le complicanze della malattia scompensata epatica (es. sanguinamento da varici esofagee, scompenso ascitico, encefalopatia, etc...);
- la valutazione per eventuale inserimento in lista d'attesa per trapianto di fegato;
- il paziente nel periodo pre- e post-trapianto, compresa la terapia immunosoppressiva che il paziente inizierà dopo il trapianto stesso;
- la prevenzione delle complicanze a breve e lungo termine post-trapianto

Scheda 7.3. Le competenze del MMG.

Il MMG riveste un ruolo importante nella gestione del paziente candidato al trapianto di fegato sia in fase pre-trapianto che nel post-trapianto, collaborando con lo specialista per la risoluzione delle problematiche cliniche di base (gestione delle infezioni, mantenimento dello stato nutrizionale, monitoraggio delle terapie e dello stato idrodinamico) ma anche interagendo con familiari e conviventi. È pertanto fondamentale che il MMG ed il personale medico del centro trapianti siano in stretto contatto per tutto il periodo che precede ma anche di quello che segue l'intervento attraverso linee telefoniche e mail dedicate.

Nella fase pre-trapianto, l'aderenza del paziente ai programmi diagnostico-terapeutici deve essere assicurata. L'insorgenza di complicanze o la non aderenza ai programmi di monitoraggio deve essere tempestivamente segnalata al centro trapianti.

Paziente e familiari/conviventi devono ricevere le proposte vaccinazioni sia nel periodo di attesa che nel post-trapianto.

Nel periodo successivo al trapianto, è auspicabile che sia il paziente che il MMG ricevano dal centro trapianti un elenco di farmaci non somministrabili al paziente. L'eventuale insorgenza di una patologia extra-epatica rilevante deve essere segnalata allo specialista Epatologo e di conseguenza concordata la gestione.

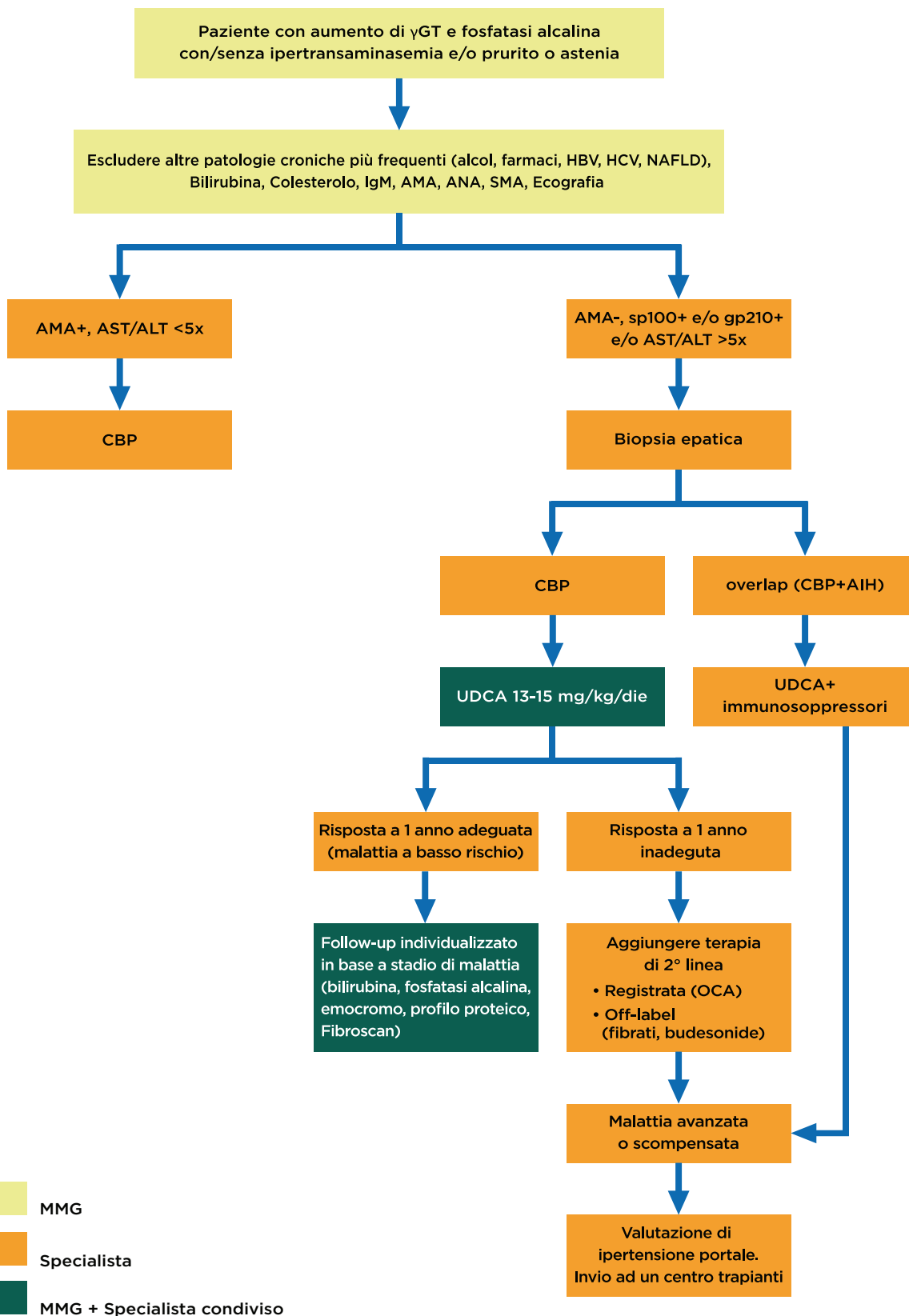


Per saperne di più

- EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
- Lleo A, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:25906.
- Karlsen TH. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017.
- Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.

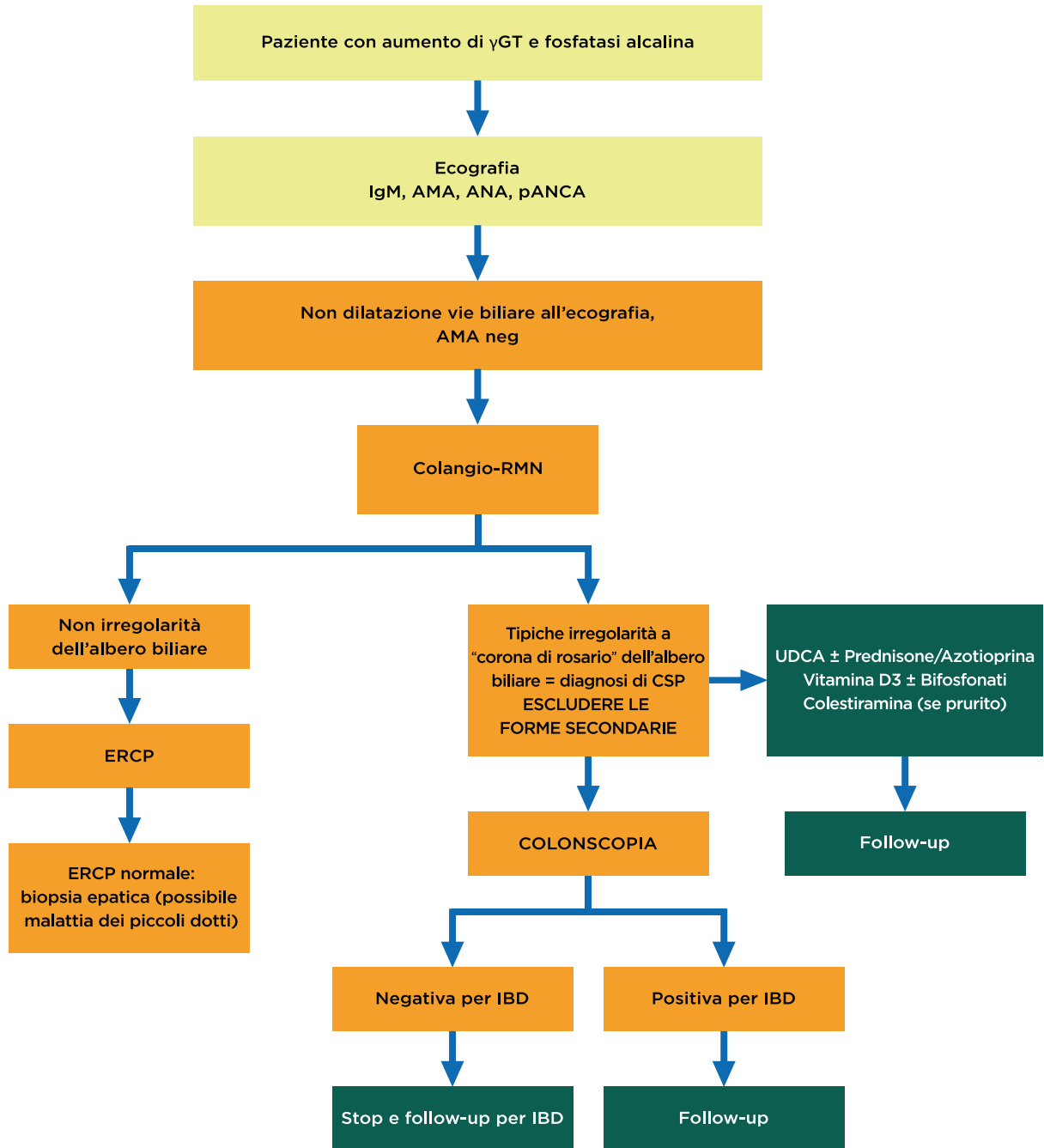


CBP flow-chart diagnostico-terapeutica





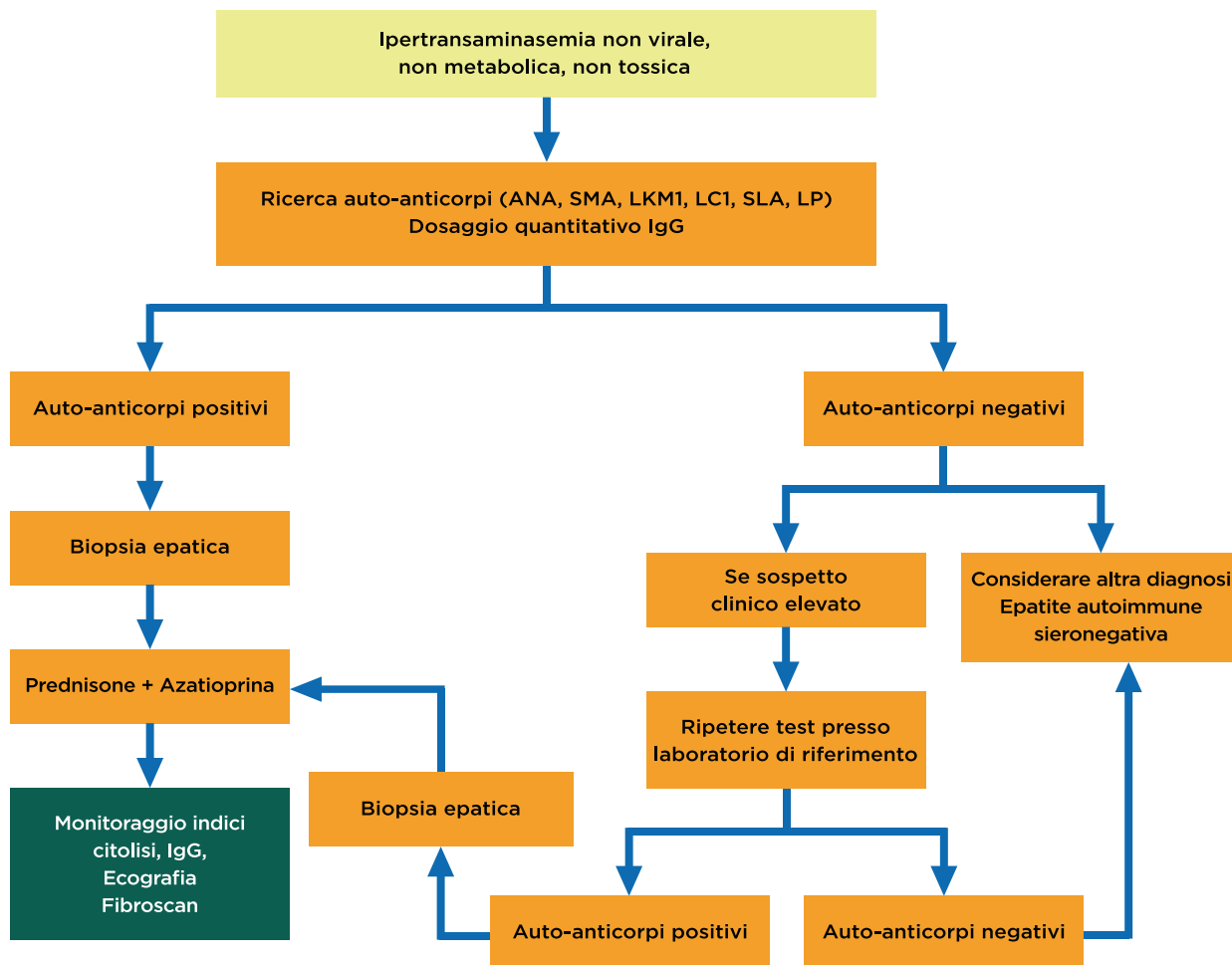
CSP flow-chart diagnostico-terapeutica





AIH

flow-chart diagnostico-terapeutica



-  MMG
-  Specialista
-  MMG + Specialista condiviso

Il test HIV rapido salivare nel setting della Medicina Generale: esperienza in quattro studi della provincia di Ancona

Guido Sampaolo¹, Chiara Gatto², Viola Giovagnetti², Samuele Angeletti², Francesco Freddo², Luca Butini^{3,4}

¹ Medico di Medicina Generale Tutor, Referente Rete Formazione MG, Area Vasta 2 ASUR Marche;

² Medico di Medicina Generale Tirocinante, Corso Formazione Specifica Medicina Generale, Regione Marche,

³ Servizio di Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona; ⁴ ANLAIDS Marche Onlus

Introduzione

L'infezione da HIV/AIDS rappresenta oggi un problema sanitario e sociale tutt'altro che superato. Le campagne di sensibilizzazione e le nuove terapie antiretrovirali hanno portato a una diminuzione delle nuove infezioni da HIV e a una migliore prospettiva di vita per i pazienti con AIDS; tuttavia i dati parlano comunque di 2,1 milioni di nuove infezioni a livello globale solo nel 2015, il 47% delle quali interessa il sesso femminile, il 7% la fascia d'età 0-14 anni, il 34% la fascia d'età 15-24 anni (Fig. 1).

La pandemia da HIV, a oltre 35 anni dalla sua iniziale descrizione, rappresenta quindi ancora un'emergenza sanitaria. Si tratta in realtà di una costellazione polimorfa di numerose sub-epidemie derivanti dai molteplici fattori biologici, comportamentali, sociali e culturali con cui l'infezione si confronta nelle diverse popolazioni e aree geografiche. In base alle stime dell'UNAIDS (Agenzia dell'ONU), dall'inizio dell'epidemia alla fine del 2015 sono circa 78 milioni le persone infettate dall'HIV. Il numero di persone viventi con HIV alla fine del 2015 era pari a circa 36,7 milioni fra adulti e bambini (il 48,5% donne; 1,8 milioni i bambini), dei quali circa il 93% risiedeva in paesi in via di sviluppo o a basso tenore di vita. Le morti causate da HIV/AIDS ammontano a circa 35 milioni, di cui 1,1 milioni nel 2015. La possibilità di accesso alla Terapia Antiretrovirale (ART) da parte di un numero sempre cre-

scente di pazienti ha consentito di osservare una progressiva riduzione della mortalità globale (Fig. 2).

L'epidemiologia dell'infezione da HIV è profondamente differente nelle diverse regioni. Nei paesi in via di sviluppo prevale il contagio per via eterosessuale e verticale, mentre in Europa e Nord America prevale la trasmissione fra maschi che fanno sesso con maschi (MSM), percentualmente in aumento negli ultimi anni, seguita da quella eterosessuale (stabile negli ultimi anni) e da quella conseguente all' utilizzo di droghe iniettive (in calo negli ultimi anni).

Analizzando lo scenario italiano dell'infezione da HIV, sempre in base alle stime dell'UNAIDS alla fine del 2015 risultavano circa 140 mila adulti e bambini con infezione da HIV/AIDS (circa 70% M-30% F), dati che risultano in progressivo aumento rispetto agli anni precedenti (Fig. 3).

Di questi si stimava che 18.000 fossero le persone diagnosticate con HIV ma non in cura presso i Centri Clinici e circa 14.000 quelle infettate ma non ancora diagnosticate con HIV (c.d. fenomeno del "sommerso"). Nel 2015 si è osservata una lieve diminuzione del numero delle nuove diagnosi di

FIGURA 1.
Nuove infezioni HIV annue globali.

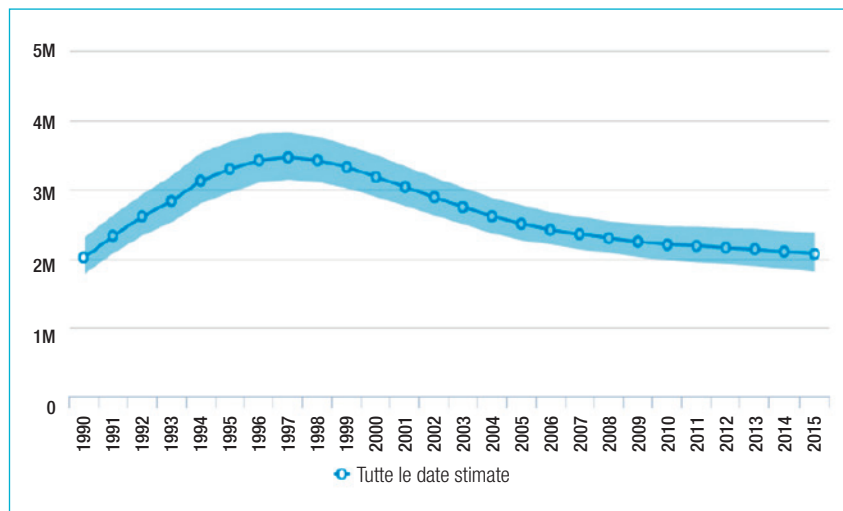


FIGURA 2.
Mortalità annuale mondiale per AIDS.

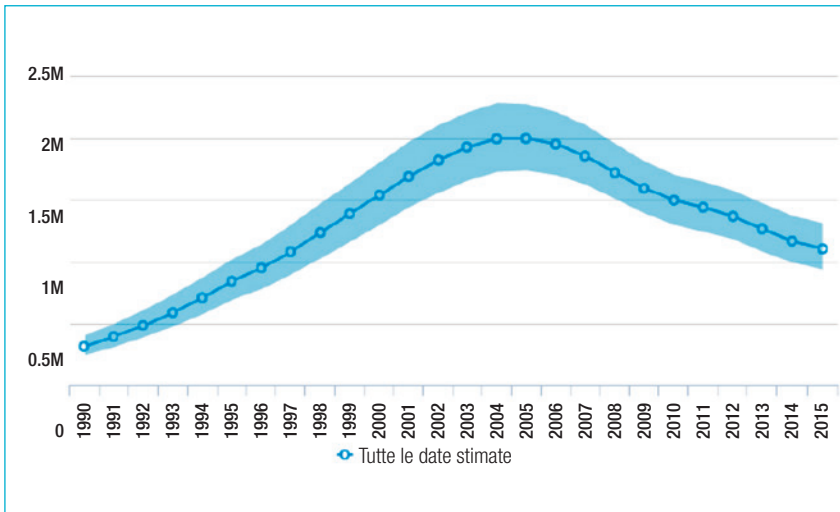
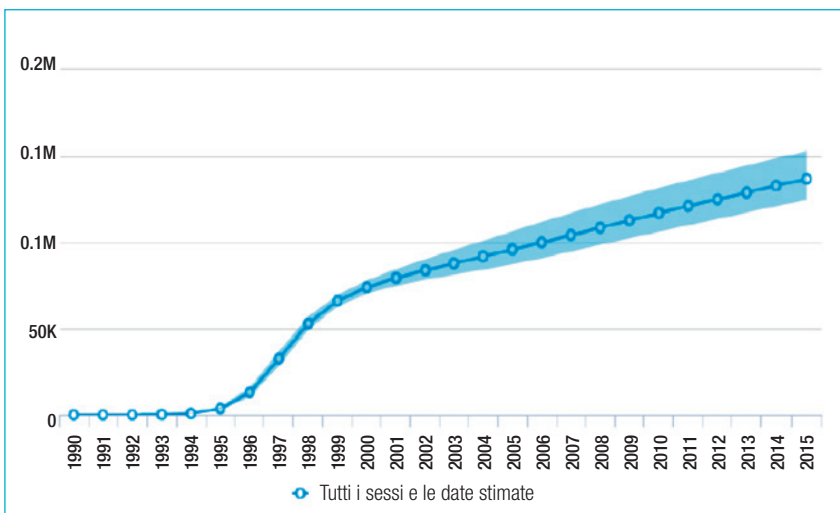


FIGURA 3.
Persone con HIV/AIDS in Italia.



infezione da HIV per tutte le modalità di trasmissione a eccezione che per i maschi che fanno sesso con maschi (MSM); la maggior parte delle nuove diagnosi HIV avviene appunto in MSM. Rimane inoltre stabile la quota delle persone con nuova diagnosi di infezione da HIV in fase clinica avanzata. La persistenza di comportamenti a rischio, specie fra MSM, la mancata emersione del “sommerso” e il fenomeno della diagnosi tardiva rappresentano ostacoli significativi e perduranti verso una decisa riduzione della circolazione di HIV nel nostro Paese. Il ricorso al test HIV è infatti ancora tutt’altro che sistematico.

Nel 2016 sono state riportate 3.451 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a 5,7 nuovi casi per 100.000 residenti. Il registro Nazionale AIDS è attivo sin dall’inizio degli anni ’80; nel 2016 sono stati segnalati al Centro Operativo AIDS (COA) 778 casi di AIDS, pari a un’incidenza di 1,3 nuovi casi per 100.000 residenti. Oltre il 50% dei casi di AIDS segnalati nel 2016 era costituito da persone che non sapevano di essere HIV positive.

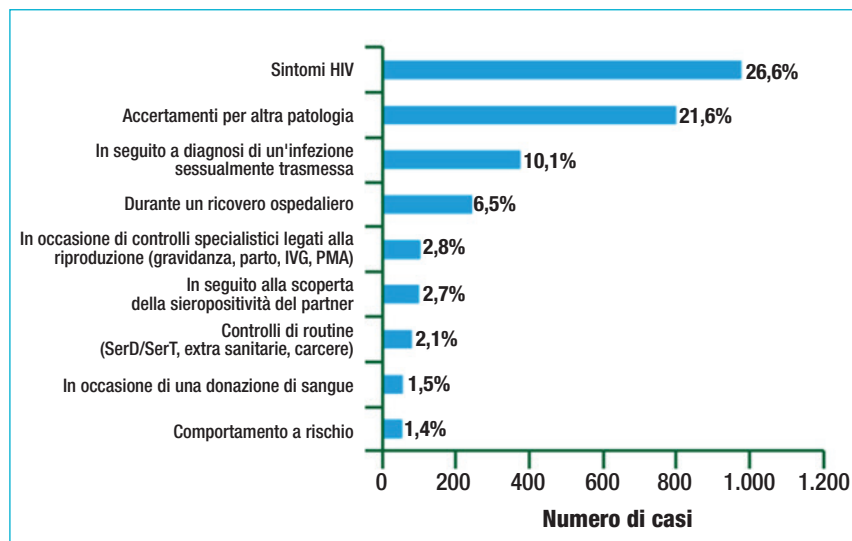
L’approccio al test per l’accertamento dell’infezione da HIV risulta essere determinato da situazioni contingenti che non sempre rispondono ai requisiti dell’appro-

priatezza diagnostica. Nel grafico sottostante vengono riportati i dati riguardanti il motivo di esecuzione del test sierologico nelle nuove diagnosi di infezione da HIV nel 2016 in Italia (Fig. 4), da cui risulta che in un quarto dei casi o poco più il test è stato richiesto a seguito di comportamenti percepiti “a rischio” e che in un terzo dei casi erano sintomi spesso conseguenti a patologie opportunistiche a spingere la persona a fare il test, ovvero il medico a proporlo, a sottolineare il ritardo dell’intervento.

La diagnosi di infezione da HIV viene posta rilevando gli anticorpi diretti contro il virus e/o l’identificazione diretta del virus o di uno dei suoi componenti. Il test HIV immunoenzimatico sierologico di IV generazione è in grado di rilevare la presenza sia di anticorpi anti-HIV, la cui comparsa nel sangue può richiedere fino a 12 settimane, sia dell’Antigene p24 di HIV, che invece è prodotto molto precocemente, fin dai primi giorni dopo il contagio. Ciò ha permesso di ridurre il “periodo finestra” a sole 4 settimane, vale a dire che un test HIV di IV generazione che risulti negativo a 4 settimane da un’occasione di rischio non ha la necessità di essere ripetuto. La positività a un test HIV immunoenzimatico va confermata con un test Western Blot (WB), con sensibilità e specificità circa del 99,9%.

Oltre ai test immunoenzimatici standard, che prevedono l’esecuzione di un prelievo ematico, negli ultimi anni sono stati messi a punto test HIV che possono essere eseguiti anche sulla saliva, fornendo fra l’altro un risultato entro 20-30 minuti. Un risultato positivo al Test HIV Rapido Salivare va considerato “preliminare” e necessariamente confermato mediante test immunoenzimatico su sangue; un risultato negativo al Test HIV Rapido Salivare è invece sufficiente a escludere l’infezione da HIV, purché si consideri che il Test HIV Rapido Salivare attualmente disponibile rileva solo la presenza di anticorpi anti-HIV, non anche dell’Antigene p24, e ha pertanto un “periodo finestra” di 3 mesi, analogamente ai test sierologici di III generazione.

La disponibilità di uno strumento diagnostico di infezione da HIV che possa essere eseguito anche al di fuori di un laboratorio analisi o di una struttura ospedaliera può rappresentare un’occasione per avvicinare le persone renitenti all’esecuzione del test

FIGURA 4.**Motivi esecuzione test HIV in Italia nel 2016.**

ed educare a una maggior consapevolezza del rischio.

Si stima che in Italia vi sia una proporzione consistente di persone con infezione da HIV (circa un terzo) che non è a conoscenza del proprio stato di sieropositività. Fino a quando non si potrà disporre di terapie o vaccini in grado di debellare definitivamente il virus

dell'immunodeficienza umana, le strategie preventive e la diagnosi precoce rappresentano l'unica possibilità di controllo. Si rende pertanto necessaria l'elaborazione di strategie di intervento mirate a facilitare l'accesso al test HIV, minimizzare le barriere culturali e sociali, incoraggiare l'effettuazione del test, offrendolo a gruppi di popolazione a più alta

prevalenza di infezione da HIV che non vengono raggiunti dai servizi sanitari.

In questo contesto le strategie per far emergere le infezioni misconosciute possono avvalersi anche della tecnologia dei Test Rapidi, che risultano utili per le loro caratteristiche: non invasività, facilità di utilizzo, risposta rapida (massimo 30 minuti), counselling contestuale, alta sensibilità e specificità, conservazione a temperatura ambiente, nessuna richiesta di speciali attrezzature, richiesta di minima abilità tecnica, possibile utilizzo nel contesto di interventi quali profilassi post-esposizione professionale e prevenzione della trasmissione verticale, ma soprattutto l'utilizzo anche al di fuori dei contesti clinici tradizionali.

Il razionale dello studio

Partendo dall'evidenza che una gran parte delle persone sieropositive non sa di esserlo, abbiamo effettuato uno studio per valutare se l'approccio che parta dal medico di medicina generale (MMG) possa diventare un ulteriore strumento di sensibilizzazione sull'HIV, ma anche di diagnosi precoce.

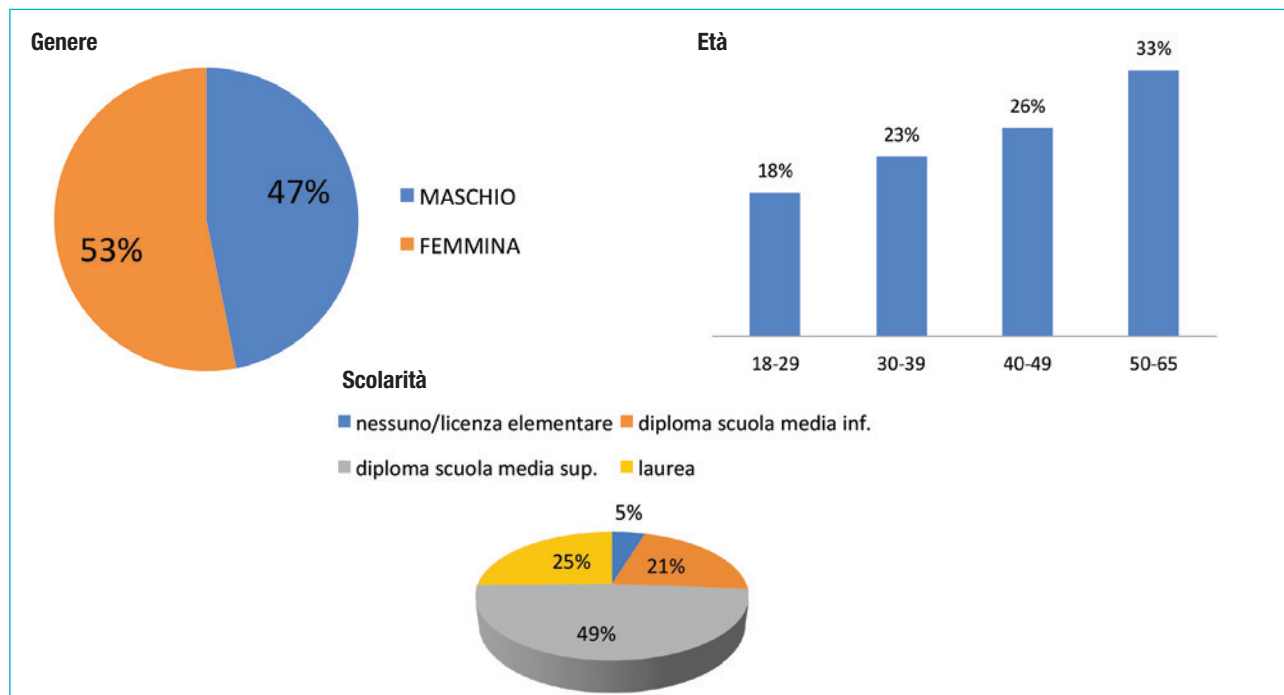
FIGURA 5.**Distribuzione per genere, età e scolarità.**

FIGURA 6.
Come si può trasmettere l'HIV?

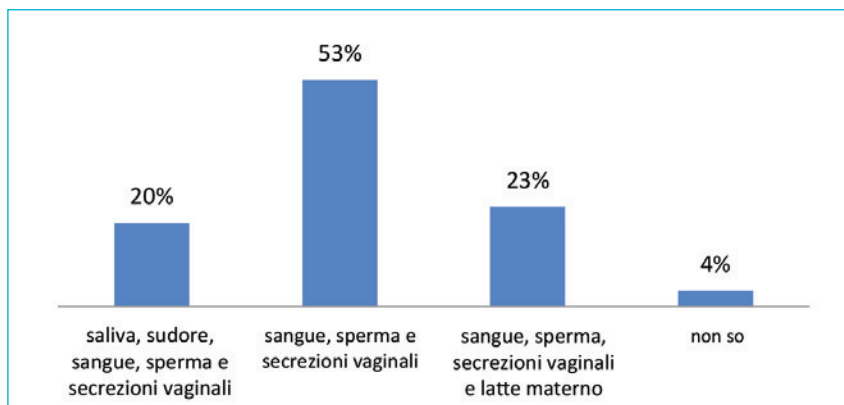


FIGURA 7.
È possibile contrarre l'HIV durante un solo rapporto non protetto?

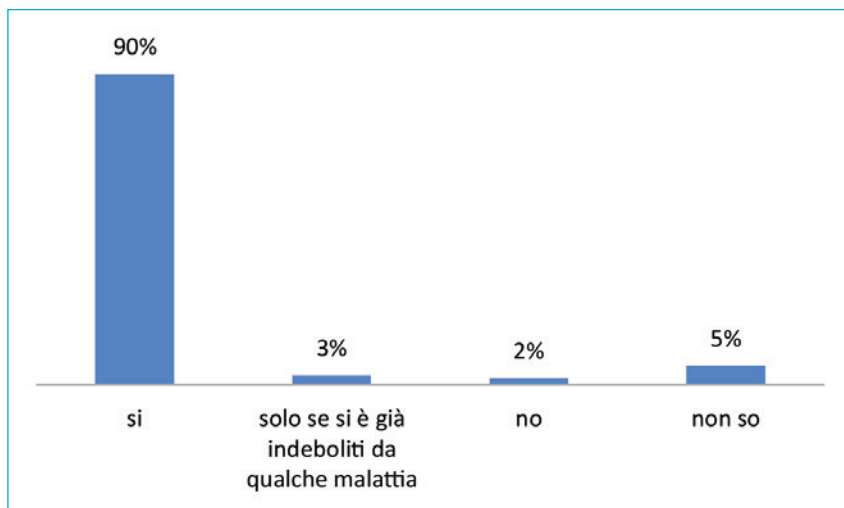
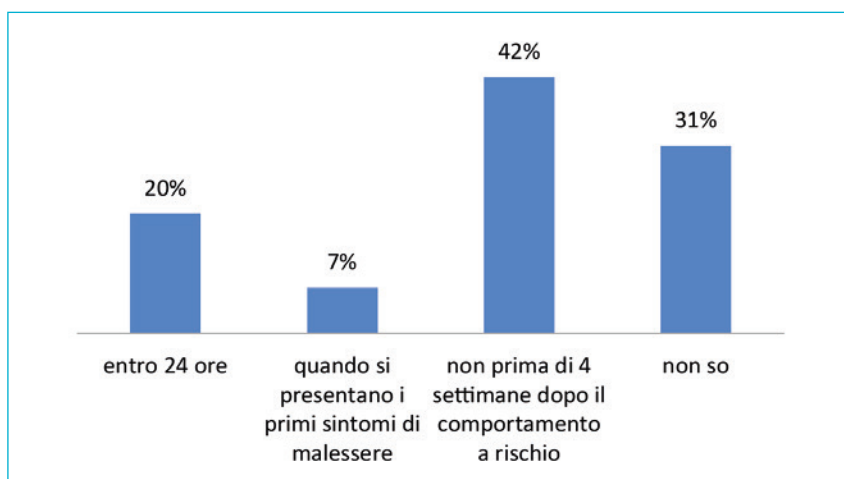


FIGURA 8.
Dopo un rapporto non protetto il test per l'HIV va fatto.



L'endpoint scelto per lo studio è: valutazione della fattibilità e accettabilità del test rapido HIV nel setting della Medicina Generale (MG). Il progetto è stato ideato e strutturato per raggiungere la popolazione che, indipendente dal motivo di accesso, frequenta l'ambulatorio di MG. Questo studio ha effettuato anche una valutazione sul grado di acculturazione della popolazione che frequenta l'ambulatorio di MG nei confronti dell'HIV e dell'AIDS.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in quattro ambulatori di MG della provincia di Ancona, nei comuni di Osimo, Castelfidardo, Senigallia e Castelplanio, durante il mese di ottobre 2016, da quattro Medici Tirocinanti del 3° anno del Corso di Formazione Specifica in MG, coordinati da un MMG Tutor. Sono stati selezionati i pazienti di età tra 18 e 65 anni: l'indagine e il test HIV sono stati proposti ai primi cinque pazienti che quotidianamente si presentavano nello studio, indipendentemente dal motivo di accesso. È stato utilizzato il Test Rapido OraQuick ADVANCE® Rapid HIV-1/2 su campioni di saliva. In ciascun ambulatorio sono stati eseguiti 25 test, previa raccolta del consenso informato.

Risultati

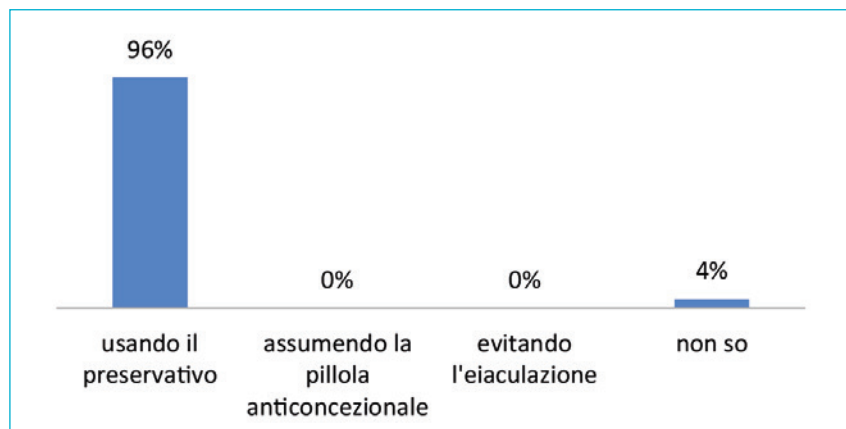
Il campione dimostra una lieve prevalenza femminile. L'età prevalente 50-65 anni, cioè la fascia più assidua all'ambulatorio di MG. Il livello di scolarizzazione è piuttosto alto: il 74% possiede almeno il livello d'istruzione secondaria (Fig. 5).

Il grado di conoscenza dell'HIV e dell'AIDS è buono: la maggioranza degli intervistati ha risposto correttamente, tuttavia è da segnalare come il 10% delle risposte mostri una certa confusione nel distinguere tra agente patogeno e patologia (HIV è un virus, un batterio o una malattia?).

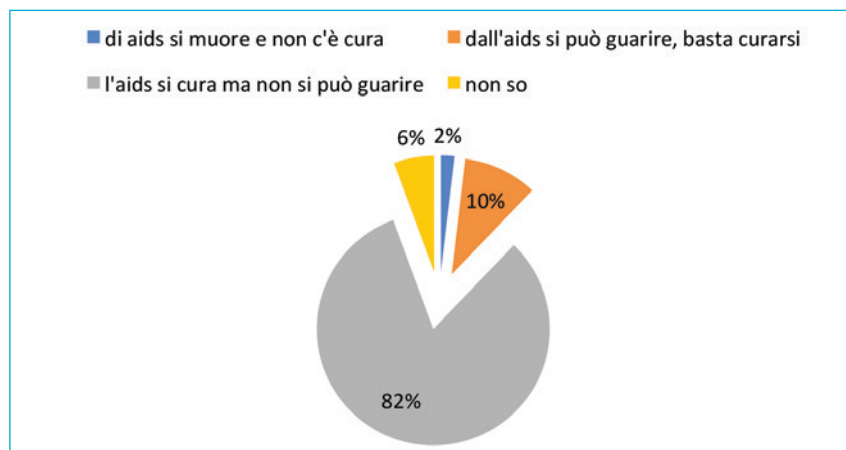
Alla domanda sulle modalità di trasmissione dell'infezione virale (Fig. 6), solo il 23% degli intervistati ha centrato la domanda, identificando anche nel latte materno una fonte di trasmissione del virus. Più della metà degli intervistati ha mostrato una conoscenza parziale dell'argomento, riconducendo le modalità di trasmissione per lo più alla sfera sessuale.

FIGURA 9.

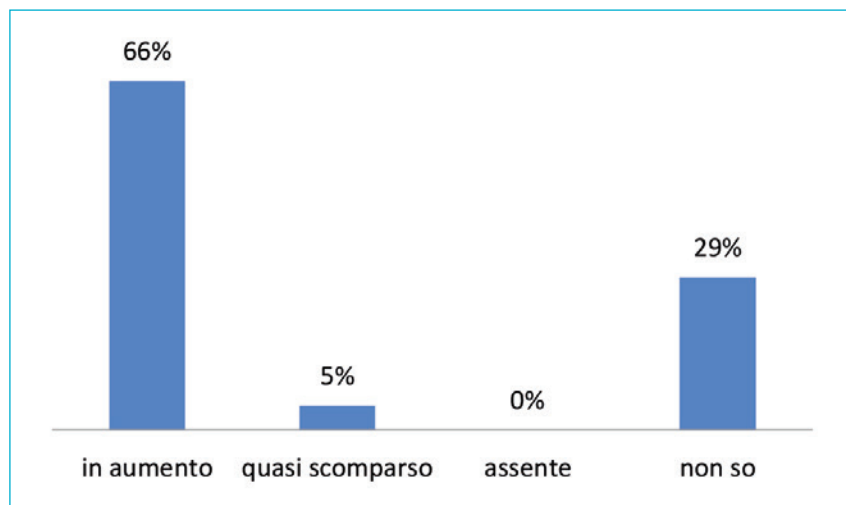
Come si può prevenire la trasmissione per via sessuale dell'HIV?

**FIGURA 10.**

Quali delle seguenti affermazioni pensi che sia vera.

**FIGURA 11.**

Sono stati segnalati in Italia circa 67 mila casi di AIDS dal 1982. Secondo te oggi il problema AIDS è.



Sulla pericolosità dei rapporti non protetti risponde correttamente il 90%; il 10% continua a sottovalutare la pericolosità anche di un solo rapporto non protetto (Fig. 7).

Nella Figura 8 spicca la forte confusione circa la tempistica di testing dell'infezione da HIV.

L'utilizzo del preservativo, quale prevenzione della trasmissione di malattie sessualmente trasmesse, è ormai una conoscenza acquisita dalla popolazione, anche grazie alle numerose campagne di sensibilizzazione (Fig. 9).

Nella Figura 10 l'82% degli intervistati ha correttamente risposto alla domanda distinguendo il concetto di cura da quello di guarigione. La maggioranza della popolazione sembra essere cosciente dei progressi conseguiti nel campo della terapia antiretrovirale.

La Figura 11 mostra una discreta percezione nella popolazione del problema AIDS in Italia. Il fatto che il 34% di intervistati non abbia le idee chiare, evidenzia una probabile carenza di attenzione e di informazione nei confronti della malattia.

Per quanto concerne i risultati dei test rapidi eseguiti, la totalità ha avuto esito negativo (Fig. 12). Nel corso dello studio sono stati raccolte complessivamente 111 indagini conoscitive:

- 100 sono state seguite dall'esecuzione del test rapido;
- 7 non sono state seguite dall'esecuzione del test rapido (5 sono stati i rifiuti immotivati, 2 i rifiuti di pazienti che hanno ritenuto di non essere a rischio);
- 4 hanno riportato il rifiuto per entrambi (2 pazienti non hanno motivato il rifiuto, mentre gli altri 2 non li hanno ritenuti utili/necessari sostenendo di non essere a rischio).

Discussione

Lo studio ha dimostrato la fattibilità dell'indagine: 104 persone su 111 a cui è stata proposta (93,7%) hanno accettato di collaborare, rispondendo al questionario. Anche il test rapido HIV è stato ben accettato nel setting della medicina generale: 100 persone su 111 a cui è stato proposto hanno accettato di sottoporvisi, risultando tutti negativi (ricordiamo che l'end point non era il risultato del test rapido HIV). Dei 7

FIGURA 12.

Partecipazione allo studio, al test rapido e suoi risultati.



pazienti (6,3%) che hanno rifiutato il test, la presentazione dello studio e la proposta del test erano state condotte dal medico tirocinante. Questo dato indica come il rapporto di fiducia tra il MMG titolare (il tutor) e paziente sia un fattore fondamentale. L'indagine mostra che l'informazione della popolazione è mediamente da buona; esiste però molta confusione per le modalità di trasmissione del virus, la tempistica di testing in caso di esposizione a rischio e la percezione del problema AIDS in Italia, mettendo in evidenza la necessità di una educazione sanitaria.

Conclusioni

La proposta del Test Rapido HIV nell'ambulatorio di MG risulta essere caratterizzata da una buona fattibilità e accettabilità da parte dei pazienti, complici l'ambiente familiare, la facilità di utilizzo del test e la possibilità di ottenere il risultato entro alcuni minuti. Con tale approccio è pertanto possibile raggiungere una porzione significativa della popolazione che accede all'ambulatorio di MG. Ciò potrebbe rappresentare uno strumento efficace al fine della diagnosi precoce, dell'emersione del "sommerso", del contrasto al fenomeno delle diagnosi tardive, con evidenti vantaggi sia sul piano individuale che su quello di popolazione. Al paziente viene garantito counselling pre e post-test, nonché, in caso di non negatività del test, la

presa in carico presso centri specialistici: la continuità dell'assistenza permette in questo modo di evitare la possibile perdita di potenziali nuove diagnosi. Risulta evidente la necessità di potenziare le campagne di educazione e sensibilizzazione al tema HIV/AIDS, numerose ed efficaci nei decenni scorsi, più limitate al giorno d'oggi, al fine di favorire nella popolazione una maggiore conoscenza e consapevolezza dell'argomento.

Sulla scorta di tale esperienza, lo studio del MMG si pone come un ambiente idoneo per favorire un approccio pro attivo verso i problemi delle malattie a trasmissione sessuale; l'offerta del test rapido per l'HIV può avvicinare quella fetta di popolazione a rischio che esita di sottoporsi ai test di laboratorio tradizionali, incentivando l'emersione dei casi misconosciuti di sieropositività, contribuendo così a limitare la diffusione del virus e a curare le persone che ne sono portatrici.

Sapere che il proprio MMG si occupa di questo problema può far aumentare il numero di coloro che lo consulteranno in merito, migliorando le conoscenze su prevenzione e terapia della malattia. Il contributo che la MG può fornire è quello di effettuare un corretto counselling, educando gli assistiti all'autodeterminazione affinché compiano scelte consapevoli sulla propria salute e sullo stile di vita.

Ringraziamenti

Si ringraziano la Regione Marche e l'ANLAIDS Marche Onlus per il Patrocinio allo studio.

Bibliografia di riferimento

Colucci A, Luzi AM, Gallo P, et al., a cura di. *Rapporti Istituzionali, I.S.S., L'accesso al test HIV: risultati di un progetto di ricerca del Ministero della Salute svolto dall'I.S.S. e dalle Associazioni della Consulta di Lotta all'AIDS* - 2011.

Fact Sheet 2016. www.unaids.org.

Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, et al.; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCoord. *Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE)*. PLoS Med 2013;10:e1001510.

Notiziario Istituto Superiore di Sanità gennaio 2017;30(1).

Scognamiglio P. *Strategie per lo screening per HIV e applicazione dei test rapidi in ambito sanitario ed extrasanitario*. XV Programma di Formazione AIDS 2013/2014, 2014.

Supplemento del Notiziario dell'I.S.S., Roma, 2015;28(9, Suppl. 1).

www.aidsinfo.nih.gov.

www.cdc.gov.

WHO, UNAIDS. A short technical update on self-testing for HIV – 2014.

www.newsline.hiveurope.eu.

WHO. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*. 2nd edn. 2016.

UNITAID Technology Landscape. *HIV Rapid Diagnostic Tests for Self-Testing*. 2nd edn. 2016.

Gli artefatti: artefatto da pseudoflusso (jet ureterali)

Fabio Fichera, Italo Paolini, Giulia Fichera

SIMG Formazione ecografica

Lo pseudoflusso è un artefatto specifico del color doppler.

Rappresenta la visualizzazione colordoppler del movimento di un fluido (diverso dal sangue), quale l'urina o una raccolta liquida.

Un'applicazione particolarmente utile dello pseudo flusso è il documentare il fenomeno dei jet ureterali. Tale fenomeno è utilizzato per la valutazione comparativa della pervietà delle vie urinarie superiori nel loro decorso dalla pelvi renale alla vescica.

È di facile esecuzione e si realizza praticamente campionando con il color doppler gli sbocchi ureterali in vescica.

I jet ureterali normalmente sono validi (quando superano la linea mediana), simmetrici e non sono sincroni (Figg. 1, 2).

L'intensità e la frequenza di eiezione sono molto variabili e dipendono da vari fattori, tra i quali:

- l'età;
- lo stato di funzionalità renale;
- il grado di idratazione del paziente (Fig. 3).

Per tali motivi è indispensabile protrarre l'osservazione per un tempo adeguato (5-15 minuti) e confrontare tra loro i due jet. La valutazione del jet ureterale in caso di uropatia ostruttiva (in particolare la situazione clinica di colica renale) è molto utile per la quantificazione del grado di occlusione ureterale e l'orientamento dell'iter diagnostico-terapeutico ulteriore.

L'identificazione del jet ureterale esclude la presenza di ostruzione completa (Fig. 4). In caso di ostruzione incompleta è possibile osservare un jet ipovalido, asimmetrico rispetto al controlaterale (Figg. 5-8).

Lo studio dei jet ureterali è indicato anche:

- nella determinazione del numero degli sbocchi ureterali, ad esempio in caso di doppio distretto renale (Fig. 9);

FIGURA 1.
Jet ureterali validi e simmetrici.

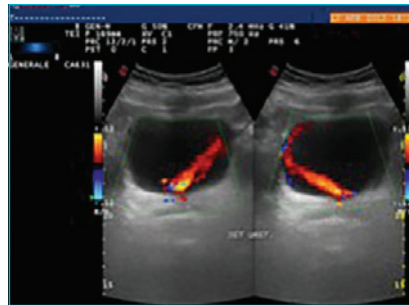


FIGURA 2.
Jet ureterali validi e simmetrici.

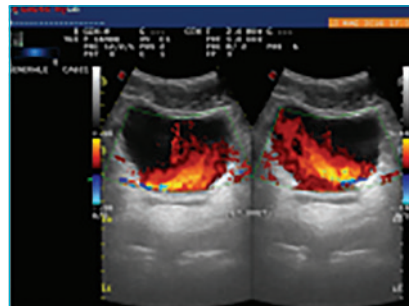


FIGURA 3.
Jet ureterali simmetrici ma ipovalidi in paziente anziana, scarsamente idratata.

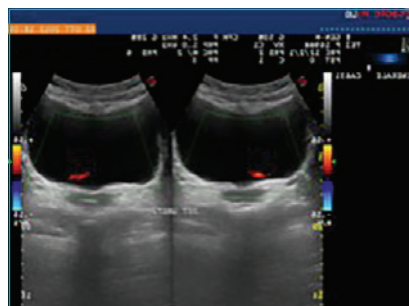


FIGURA 4.
Jet ureterale sn valido. Jet dx assente per tutto il tempo di osservazione.

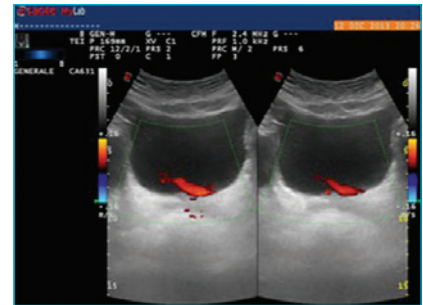


FIGURA 5.
Jet ureterale sn ipovalido.

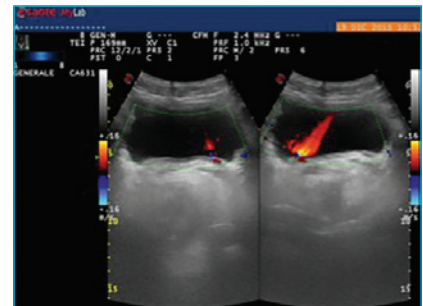


FIGURA 6.
Jet ureterale sn valido. A dx calcolo incuneato nel tratto intramurale dell'uretere e jet ureterale dx marcatamente ipovalido.



FIGURA 7.

Jet ureterale sn valido. A dx microcalcolo incuneato nel tratto intramurale dell'uretere e jet ureterale dx marcatamente ipovalido.

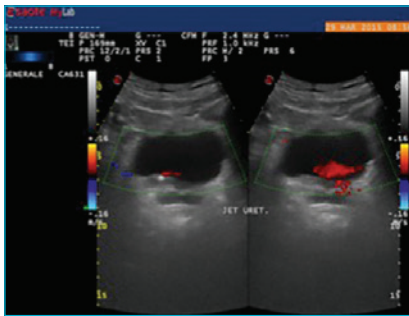


FIGURA 8.

Jet ureterale sn ipovalido rispetto al controllo laterale.

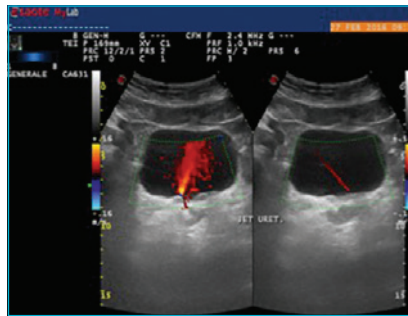
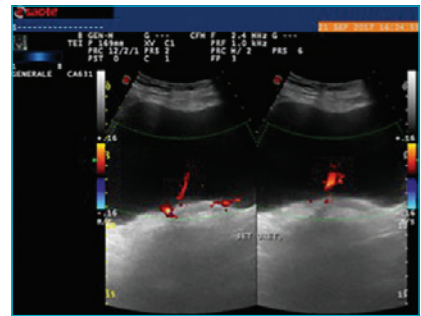


FIGURA 9.

A dx due jet ureterali (paziente con doppio distretto renale dx).



- nella valutazione del reflusso vescico ureterale;
- nella valutazione della pervietà degli stent ureterali;
- nella valutazione della pervietà ureterale in gravidanza e dopo chirurgia pelvica.

Main Message

Nell'esecuzione di un'ecografia dell'addome, lo studio ecocolor Doppler dei jet ureterali rappresenta un metodo affidabile, facile, rapido, esente da rischi per il paziente nel diagnosticare la presenza di ostruzione ureterale.

Bibliografia

- 1 Burge HJ, Middleton WD, McClennan BL, et al. *Ureteral jets in healthy subjects and in patients with unilateral ureteral calculi: comparison with color doppler US.* Radiology 1991;180:437-42.
- 2 Granata A, Fiorini F, D'Amelio A, et al. *L'ecocolorDoppler nella pratica clinica nefrologica.* Accademia Nazionale di Medicina 2009, vol. 1, pp. 165-8.
- 3 Catalano O, De Sena G, Nunziata A. *The color Doppler USEvaluation of the ureteral jet in patients with urinary colic.* Radiol Med 1998;95:614-7.
- 4 Matsudo T, Saitoh M. *Detection of the urine jet phenomenon using doppler color flow mapping.* Int J Urol 1995;2:232-34.

- 5 Webb JA. *Ultrasonography and doppler studies in the diagnosis of renal obstruction.* BJU Int 2000;86:25-32.
- 6 Nicolau C, Claudon M, Derchi LE, et al. *Imaging patients with renal colic-consider ultrasound first.* Insights Imaging 2015;6:441-7.
- 7 Asanuma H, Matsui Z, Sato H, et al. *Color doppler ultrasound evaluation of ureteral jet angle to detect vescicoureteral reflux in children.* J Urol 2016;195:1877-82.
- 8 Haferkamp A, Brkovic D, Wiesel M, et al. *Role of color-coded doppler sonography in the assessment of ureteral stent patency.* J Endourol 1999;13:199-203.

Due casi di lesioni focali epatiche solo ecograficamente simili. Potenzialità e limiti dell'ecografia nella loro valutazione

Fabio Fichera, Italo Paolini, Giulia Fichera

SIMG Formazione ecografica

Sintesi dei casi

L'evenienza professionale, nell'arco di due mesi, di due casi clinici simili ed emblematici costituisce l'occasione per documentare e ragionare delle potenzialità ma anche dei limiti dell'ecografia nello studio del MMG.

Caso 1: Giovanna è una casalinga di 51 anni che preferisce non frequentare gli studi medici "... perché non vuole prendere farmaci ...". Viene in studio costretta dal persistere da alcuni mesi di un senso di "pesantezza" all'ipocondrio dx non associato ad altri disturbi.

Alla visita apprezzo chiaramente un fegato debordante più di 5 dita dall'arcata costale, di consistenza dura, dolente alla palpazione; le analisi di laboratorio documentano un rialzo di AST, ALT e GGT x 4/5. Decido per un'ecografia programmata per il giorno successivo.

Questo il Referto eco: fegato di dimensioni superiori alla norma a margini lisci, ecogenicità uguale a quella della corticale renale dx; lobo caudato di dimensioni normali; ecostruttura disomogenea per la presenza in entrambi i lobi, di multiple lesioni focali iperecogene, di forma irregolare e margini sfumati e irregolari, ad ecostruttura disomogenea, del diametro variabile da 96 a 35 mm; prive al color doppler di segnali vascolari e determinanti effetto massa sulle strutture vascolari adiacenti ...

Conclusioni: epatomegalia con multiple lesioni focali iperecogene (la maggiore di 96 mm) di sospetta natura eteroplastica che necessitano di approfondimento dia-

gnostico con metodiche di imaging di II livello (Figg. 1-4).

Caso 2: Simona, è un'impiegata comunale di 46 anni che risolve a me molti più problemi (di bollette TARSSU, acqua, ecc.) di quanto io ne risolva a lei.

Un venerdì sera mi porta in visione le analisi che esegue una volta l'anno che documen-

tano una lieve ipertransaminasemia (x 1,5); mi riferisce anche un «fastidio al fianco» non meglio precisato. Visitandola apprezzo il fegato debordante due dita dall'arcata costale, di consistenza normale. Per ripagarla delle sue gentilezze nel ricordarmi le scadenze da pagare, le fisso l'appuntamento per l'ecografia l'indomani mattina anche se di sabato.

FIGURA 1.

Caso 1: Lesione focale iperecogena al lobo epatico dx a margini irregolari e sfumati.

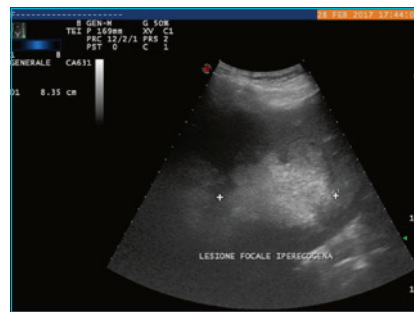


FIGURA 3.

Caso 1: Lesioni focali iperecogene al lobo epatico dx a margini irregolari.

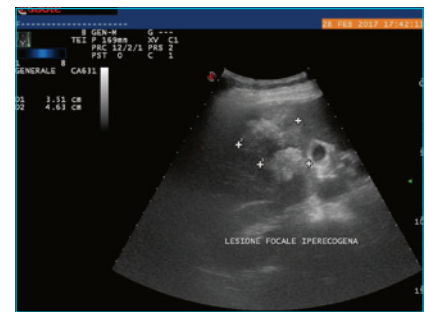


FIGURA 2.

Caso 1: Lesione focale iperecogena al lobo epatico dx priva di segnali vascolari, determinante effetto massa sulle strutture vascolari adiacenti.

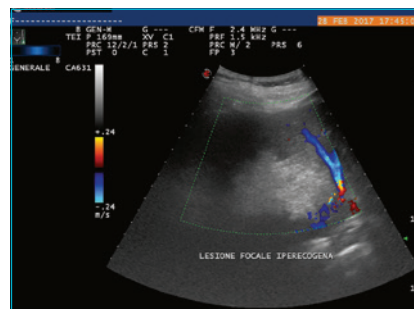


FIGURA 4.

Caso 1: Lesione focale iperecogena al lobo epatico dx priva di segnali vascolari, determinante effetto massa sulle strutture vascolari adiacenti.

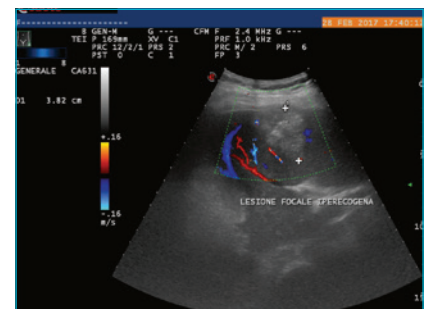


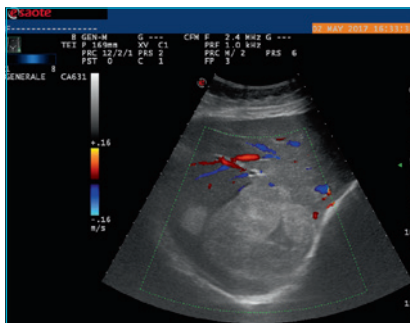
FIGURA 5.

Caso 2: al lobo dx due lesioni focali iperecogene a margini lineari ed ecostruttura disomogenea.



FIGURA 6.

Caso 2: al lobo dx due lesioni focali iperecogene prive di segnali vascolari al color doppler, determinante effetto massa.



Questo il referto della valutazione ecografica: fegato di dimensioni superiori alla norma a margini lisci ed ecostruttura omogenea con ecogenicità uguale a quella della corticale renale dx; lobo caudato di dimensioni normali. Al lobo dx, in S7, è presente una lesione focale iperecogena delle dimensioni di 87 x 66 mm ad ecostruttura disomogenea e margini lineari, priva di segnali vascolari al color doppler, determi-

nante effetto massa sulle strutture vascolari adiacenti. In S6 una lesione focale iperecogena delle dimensioni di 21 x 18 mm con le stesse caratteristiche ecografiche della lesione descritta precedentemente. Al lobo sn, in S4, due lesioni focali iperecogene adiacenti, a maggior asse rispettivamente di 28 e 9 mm, prive di segnali vascolari al color doppler (Figg. 5, 6). Sia Giovanna che Simona presentano

lesioni focali epatiche ecograficamente simili (anche se con una differenza dei margini che appaiono regolari in un caso e irregolari nell'altro) che necessitano di approfondimento diagnostico, non potendo la metodica ecografica consentire una diagnosi di certezza.

Prescrivo a entrambe un esame RM che riescono a eseguire in tempi brevi:

- **RM di Giovanna:** "Il fegato è aumentato di volume a margini finemente lobulati. Il lobo dx ed il IV segmento appaiono occupati da voluminose formazioni espansive con struttura disomogenea, margini mal definiti ed aree di necrosi. Dopo somministrazione di gadolinio tali lesioni si impregnano di m.d.c. già in fase arteriosa con successiva diffusione del contrasto negli spazi interstiziali tardivamente. Le vene sovraepatiche sono scompagnate ... Le lesioni focali sopradescritte sono fortemente sospette per lesioni di tipo ripetitivo (da colon?) ..." (Figg. 7-10);
- **RM di Simona:** "fegato di volume

FIGURA 7.

Caso 1: RM, in sezione coronale, voluminose formazioni espansive a margini mal definiti.

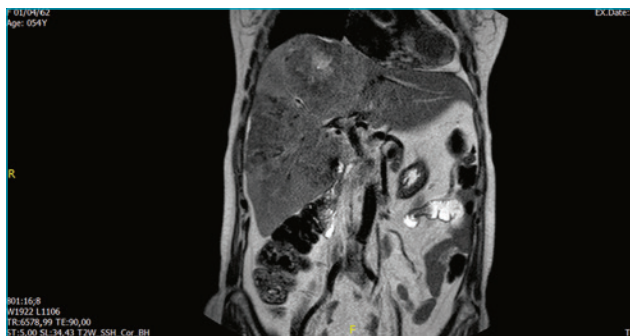


FIGURA 9.

Caso 1: RM, in sezione assiale, voluminose formazioni epatiche espansive con aree centrali di necrosi.

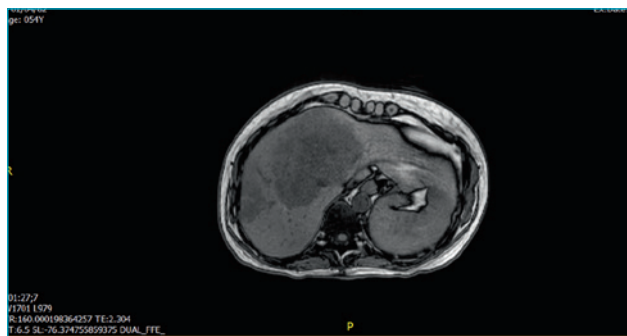


FIGURA 8.

Caso 1: RM, in sezione assiale, formazione epatica con aree di necrosi.

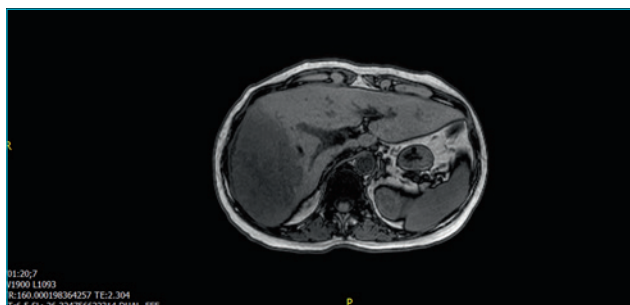


FIGURA 10.

Caso 1: RM, in sezione assiale, voluminose formazioni epatiche espansive con aree centrali di necrosi

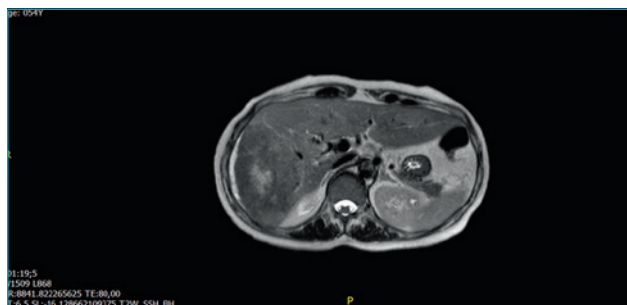


FIGURA 11.

Caso 2: RM, in sezione coronale: multipli angiomi cavernosi.

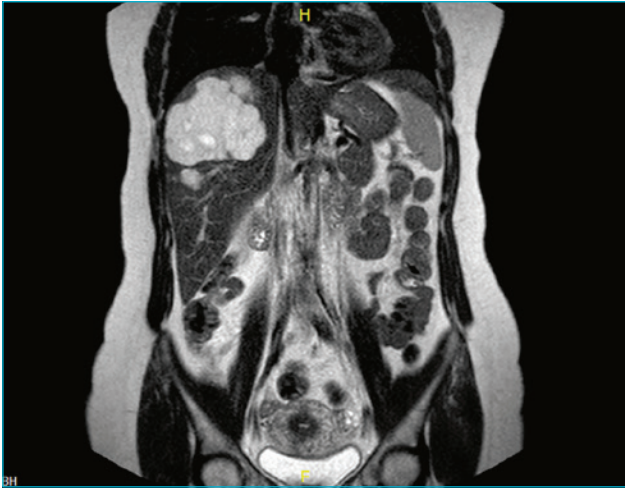


FIGURA 12.

Caso 2: RM, voluminoso angioma epatico in sezione assiale.

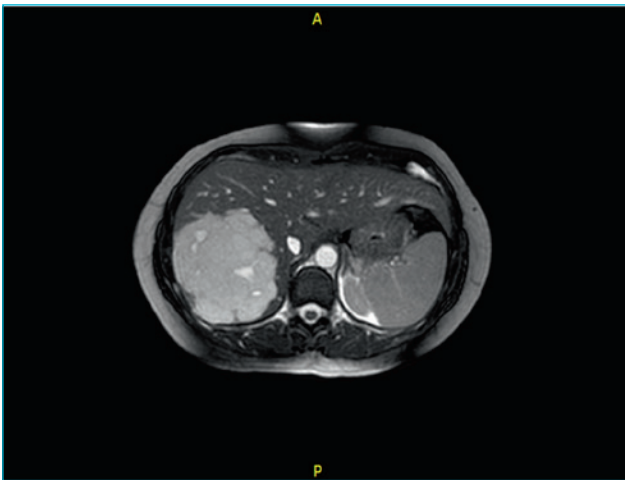
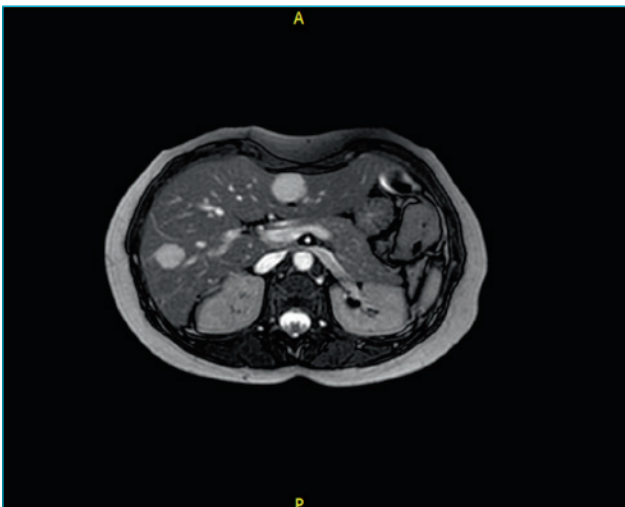


FIGURA 13.

Caso 2: RM, multipli angiomi epatici in sezione assiale.



lievemente superiore alla norma; nel suo contesto si riconoscono molteplici angiomi cavernosi; il più grande nel versante superiore del lobo dx in sede sottodiaframmatica; ha margini lobulati e maggior asse di circa 10 cm, Caudalmente ad esso si riconosce un secondo angioma di 2 cm. In corrispondenza del IV segmento si evidenzia un angioma rotondeggiante di 23 mm e uno di circa un centimetro ...” (Figg. 11-13).

Giovanna ha eseguito una colonscopia che ha confermato la presenza di un adenocarcinoma moderatamente differenziato del sigma.

Simona ha dimenticato di ricordarmi l'ultima scadenza della rata della TARSU, che ho dovuto pagare con la mora.

La riflessione è che poter disporre della valutazione ecografica, nello studio del medico di medicina generale (MMG), permette di definire in tempi nettamente più brevi l'iter diagnostico anche di casi più complessi, dimostrando un'alta sensibilità nell'identificazione di lesioni focali epatiche. Accanto a questo la consapevolezza, che deve sempre essere presente, della scarsa specificità nel determinare la natura delle lesioni osservate. Per questo è importante saper vedere, descrivere e localizzare le lesioni, ma riservare la caratterizzazione definitiva all'integrazione con metodiche di imaging complementari e di maggior definizione diagnostica a partire dalla valutazione ultrasonografica con contrasto e proseguendo con valutazione RMN e/o TAC CMDC.

Bibliografia di riferimento

- Harvey C, Albrecht T. *Ultrasound of focal liver lesions*. Eur Radiol 2001;11:1578-93.
- Shaked O, Reddy KR. *Approach to a liver mass*. Clin Liver Dis 2009;13:193-210.
- Sutherland T, Temple F, Lee WK, et al. *Evaluation of focal hepatic lesions with ultrasound contrast agents*. J Clin Ultrasound 2011;39:399-407.
- Tchelepi H, Ralls PW. *Ultrasound of focal liver masses*. Ultrasound Q 2004;20:155-69.
- Venkatesh SK, Chandan V, Roberts LR. *Liver masses: a clinical, radiologic, and pathologic perspective*. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1414-29.

Documento di Consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione: la condivisione di un percorso comune

Damiano Parretti¹, Piero Grilli¹, Fernanda Bastiani¹,
Alessandra Medolla¹, Cesare Manotti², Daniela Poli², Sophie Testa²

¹ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG); ² Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e della Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA)

Presentiamo nella nostra rivista, con l'intento di darne ampia diffusione, un **Documento di Consensus**, voluto e prodotto dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), e dalla Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e della Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA), che vuole essere un riferimento per un approccio clinico comune, una condivisione nella ripartizione e nel riconoscimento reciproco dei ruoli, e una testimonianza rivolta a politici e amministratori, chiamati a facilitare sistemi normativi e di cure da cui il cittadino possa trarre reale beneficio, pur nell'ottica della necessità della buona gestione e della ottimizzazione delle risorse disponibili.

La gestione dell'anticoagulazione negli ultimi anni ha assunto una rilevanza crescente per diversi motivi: aumento di prevalenza delle patologie con indicazione alla terapia anticoagulante anche a causa dell'innalzamento della vita media della popolazione, migliorati iter diagnostici e migliorata capacità di diagnosi precoce, maggior appropriatezza prescrittiva con conseguente aumento di prevalenza dei pazienti trattati, e soprattutto l'ingresso di nuovi farmaci, i DOACs (Anticoagulanti Orali Diretti), che ha determinato una maggior efficacia e soprattutto una maggior sicurezza nei pazienti trattati.

Esistono ancora criticità legate alle differenti competenze dei medici di medicina generale per la gestione autonoma del paziente anticoagulato, diverse normative regionali o aziendali che solo in alcune realtà loca-

li favoriscono la presa in carico di questi pazienti, e la persistenza di piani terapeutici che tolgono ingiustamente ai medici di medicina generale la possibilità della prima prescrizione di farmaci, anche se i medici di medicina generale "devono conoscere" i nuovi anticoagulanti orali perché il paziente, spesso comorbido e in politrattamento, si rivolge al suo medico curante per qualsiasi problema o evento concomitante.

Esistono inoltre pazienti particolarmente complessi o instabili per i quali una gestione integrata con gli specialisti diventa auspicabile e necessaria.

Per tutti questi motivi un confronto e una condivisione di percorsi e obiettivi tra i diversi attori della gestione della terapia anticoagulante è opportuno anche ai fini di una migliore interazione e di un miglioramento della qualità dell'assistenza.

La struttura del documento

Aspetti generali

- I dati epidemiologici
- I fattori di rischio del tromboembolismo
- I dati di Health Search
- Le necessità della condivisione dei percorsi e delle scelte
- Le complicanze emorragiche e trombotiche in corso di terapie anticoagulanti
- Il controllo di laboratorio nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali
- Le criticità gestionali
- Le diversità regionali e territoriali nell'organizzazione e gestione dell'anticoagulazione
- La necessità di una gestione condivisa

Le fasi del percorso clinico organizzativo (PCO)

- Valutazione iniziale e presa in carico del paziente
- Il follow-up dei pazienti in terapia con farmaci AVK
 - Inizio e proseguimento del trattamento
 - Le interazioni farmacologiche
 - Gestione del sovradosaggio e reverse
 - Procedure chirurgiche
 - Complicanze emorragiche
- Il follow-up dei pazienti in terapia con farmaci DOAC
 - Inizio e proseguimento del trattamento
 - Le interazioni farmacologiche
 - Gestione del sovradosaggio e reverse
 - Procedure chirurgiche
 - Complicanze emorragiche
- Gestione condivisa e integrata dei pazienti in trattamento anticoagulante orale
- Il percorso clinico/organizzativo per la gestione integrata dei DOAC

Il documento si conclude con alcuni allegati:

1. Educazione "terapeutica" del paziente;
2. Formazione del personale sanitario;
3. Farmaci potenzialmente interferenti con gli AVK;
4. Farmaci potenzialmente interferenti con i DOAC.

Il Documento di Consensus può essere scaricato nella sua versione integrale su:

- https://simg.it/documenti/pdf/doc_finale_simg_fcsa_febbraio_2018.pdf;
- <http://www.fcsa.it/Content/DocumentiChiSiamo/DOCUMENTO%20FINALE%20CONSENSUS%20SIMG%20FCSA%20febbraio%202018.pdf>.

La prescrizione degli inibitori di pompa protonica: un decalogo per la Medicina Generale

C. Tosetti, E. Ubaldi, I. Grattagliano, R. Scoglio, T. Mastronuzzi, A. Belvedere, L. Bertolusso, A. Bozzani, G. Discafani, L. Napoli

Gruppo di studio SIMG-CP delle malattie digestive

Prescription of proton pump inhibitors: a decalogue for general practitioners

Summary. Proton pump inhibitor drugs (PPIs) are an effective option both for the treatment of acid related diseases and for the prevention of gastro-duodenal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs. For these reasons, PPIs are among the most used drugs in Italy and in the world; however, therapeutic indications supported by scientific evidence often in clinical practice are inappropriately extended to situations not requiring the use of such molecules and outside the prescriptive regulation. In these cases the patient is exposed to potential risks related to side effects without receiving the benefits of the therapeutic effect. The SIMG study group on digestive system diseases aimed to produce this document with the aim of providing practical guidance on the correct and appropriate use of PPIs in general medicine practice, through a critical and shared analysis of the best available evidence and current prescriptive regulations. This document deals with: the appropriateness of the use of PPIs in the short- and long-term use, including conditions in which the use of PPIs, currently not reimbursable, may be useful; the methods of correct drug intake; safety and possible interactions; therapeutic management in agreement with the patient. Overall, the safety profile of PPIs is good and, when the indications are clearly recognized in international literature, their long-term use should not be affected by the fear of adverse reactions reported by publications that cannot establish a cause-effect relationship, as they are observational, retrospective studies, influenced by population selection and several confounding factors.

Premessa

I farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) rappresentano un'opzione efficace sia per il trattamento delle patologie acido correlate che per la prevenzione del danno gastro-duodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Benché non agiscano sui meccanismi patogenetici della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), considerata una condizione a genesi multifattoriale, la potente azione soppressiva dell'acidità gastrica risulta utile nella guarigione delle complicanze della MRGE e nella riduzione dei sintomi. Egualmente la potente acido-soppressione è efficace nella guarigione di ulcere gastriche e duodenali e nel ridurre l'effetto lesivo dei FANS sulla barriera mucosa gastrica. L'azione sulla secrezione acida risulta inoltre utile anche per la gestione di alcuni sintomi dispeptici quali il dolore e il bruciore epigastrico.

Per questi motivi gli IPP sono tra i farmaci più utilizzati in Italia e nel Mondo; tuttavia le condizioni di impiego supportate da evidenze scientifiche spesso nella pratica clinica sono inappropriatamente allargate a situazioni non necessitanti l'uso di tali molecole

e al di fuori della regolamentazione prescrittiva. In questi casi il paziente è esposto ai potenziali rischi connessi ad effetti secondari senza ricevere i benefici dell'effetto primario. È stato evidenziato che la profonda e prolungata acido-soppressione provocata dagli IPP potrebbe contribuire all'insorgenza di alterazioni metaboliche e manifestazioni cliniche legate a modificazioni della mucosa gastrica, dell'assorbimento e trasformazione di nutrienti e altre sostanze, anche attraverso un'influenza sulla composizione del microbiota intestinale.

Questi rischi potenziali, in ragione dell'ampia diffusione di questi farmaci e dei costi ad essa correlati, sono stati oggetto di numerosi report prevalentemente basati su associazioni di probabilità statistica. Altrettanto numerose sono le revisioni sistematiche disponibili che concordemente tendono ad evidenziare la presenza di rilevanti fattori confondenti e a confermare un sostanziale profilo di sicurezza degli IPP quando utilizzati secondo criteri di appropriatezza basati sulle evidenze disponibili^{1,2}.

Queste numerose pubblicazioni sui potenziali rischi dell'utilizzo degli IPP nel lungo termine hanno creato un clima di allarmi-

simo con un certo disorientamento prescrittivo nella classe medica, aggravato dai continui controlli amministrativi sull'appropriatezza prescrittiva.

Sulla base di queste premesse, il gruppo di studio SIMG sulle malattie dell'apparato digerente ha voluto realizzare questo documento con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche sul corretto e appropriato utilizzo degli IPP nella pratica della Medicina Generale, attraverso una analisi critica e condivisa delle migliori evidenze disponibili e delle attuali regolamentazioni prescrittive.

1. Differenze farmacologiche

"Gli IPP hanno differenti profili farmacocinetici, differente capacità acidosoppressiva e differente tollerabilità, anche se l'efficacia clinica è generalmente sovrapponibile, fatta eccezione per particolari situazioni cliniche".

Gli IPP hanno una differente farmacocinetica e una differente farmacodinamica con diversità di insorgenza dell'effetto antiseptico che però non determina una sostanziale differenza di efficacia per le condizioni cliniche di impiego previste dalle Note AIFA. Le indicazioni approvate e registrate dal Ministero

non sono uguali per tutte le molecole e sono a volte diverse in base al dosaggio, tuttavia la prescrivibilità a carico del SSN è regolata dalle Note AIFA che invece equiparano gli IPP, inquadrando tutte le molecole nella classe di appartenenza e senza distinzione tra le stesse. Se vi sono difformità di indicazioni autorizzate per un generico rispetto al brand, qualora il generico sia inserito nelle liste di trasparenza va inteso che il generico e il brand sono interscambiabili (CRF RER: DGR 2682/2004).

Gli IPP sono stati sviluppati a partire dal capostipite omeprazolo con l'obiettivo di migliorare le prestazioni cliniche e la sicurezza. Il pantoprazolo presenta un ampio profilo di sicurezza per interazioni farmacologiche. L'esomeprazolo ha dimostrato possibilità di un elevato effetto acido-soppressivo. Il lansoprazolo presenta maneggevoli formulazioni orodispersibili. Il rabeprazolo può risultare più efficace di altri IPP in alcuni gruppi di pazienti.

2. Prescrizione secondo indicazioni approvate

“Le indicazioni di utilizzo degli IPP, riportate in scheda tecnica, non sono uguali per

tutti gli IPP e non sono attualmente tutte ammesse alla rimborsabilità dal SSN”.

L'efficacia e la sicurezza degli IPP, come qualsiasi altra terapia, è legata ad un uso corretto. Le indicazioni approvate per questi farmaci sono il trattamento della MRGE, della dispepsia, della malattia peptica (ulcera gastrica e duodenale), la prevenzione del danno gastrico da FANS e la terapia della infezione gastrica da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Tab. I). L'AIFA ha ritenuto di limitare la rimborsabilità da parte del SSN ad alcune condizioni.

3. Uso nel breve termine (4-6 settimane)

“L'uso degli IPP nel breve termine è appropriato e rimborsabile dal SSN per il trattamento della MRGE, dell'ulcera peptica (ad eccezione del pantoprazolo) e per l'eradicazione dell'infezione da H. pylori. Gli IPP non sono rimborsabili come 'gastroprotezione' nel breve termine”.

È appropriato e rimborsato dal SSN il trattamento a breve termine della MRGE senza o con complicanze e delle sue, purtroppo frequenti, recidive. La diagnosi di

MRGE è clinica e può essere basata sui criteri di Montreal³ che riconoscono una sindrome tipica (caratterizzata da pirosi e rigurgito acido) e una serie di sindromi atipiche ad espressione clinica extradigestiva. In questo ultimo caso è opportuno condividere la diagnosi a livello specialistico gastroenterologico in quanto il trattamento con IPP a breve termine è frequentemente deludente e può essere necessario approfondire la valutazione del paziente con accertamenti specialistici quali la pH-impedenziometria.

È appropriato e rimborsato dal SSN il trattamento a breve termine dell'ulcera gastrica e duodenale (incluse possibili recidive), che peraltro è anche la sola condizione in cui è rimborsato l'uso degli IPP per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. In altre situazioni in cui la cura dell'*H. pylori* è riconosciuta appropriata da consensus e linee guida internazionali, non è rimborsata dal SSN, incluse la dispepsia non investigata in giovani pazienti senza sintomi di allarme o la dispepsia funzionale (cioè la presenza di sintomi dispeptici in assenza di lesioni gastroduodenali endoscopicamente dimostrate). È da notare che nella scheda tecni-

TABELLA I.

Sintesi dell'utilizzo appropriato degli IPP (da Scarpignato et al., 2016 e Savarino et al., 2016, adattato e modificato)^{1,2}.

Condizione clinica	Dosaggio e durata raccomandati
MRGE <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica (no EGDs) • Esofagite erosiva (grado A/B) • Esofagite erosiva (grado C/D) • Non erosiva (NERD) • MRGE extra esofagea • Lungo termine 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose standard per 4-8 settimane • Dose standard per 8-12 settimane • Dose doppia* per 8-12 settimane • Dose standard per 4-8 settimane • Dose standard o doppia* per almeno 12 settimane • Dose standard o ridotta (continua, intermittente o on-demand)
Esofagite eosinofila	Dose standard o doppia* per 8-12 settimane
Esofago di Barrett	Terapia a lungo termine secondo condizione clinica
S. Zollinger-Ellison	Alta dose (anche 2 volte al dì) a lungo termine
Ulcera peptica <i>H. pylori</i> negativa e da FANS	Dose standard per 4-8 settimane
Eradicazione <i>H. pylori</i>	Dose standard 2 volte al dì per 7-14 giorni (in associazione con antimicrobici)
Prevenzione della gastropatia da FANS <ul style="list-style-type: none"> • Uso cronico di FANS/ASA in paziente a rischio** o in concomitante terapia con anticoagulanti orali o cortisonici • Uso acuto di FANS/ASA in paziente a rischio (non a carico SSN) • Uso cronico di FANS associato ad ASA (non a carico di SSN in paziente non a rischio**) 	Dose standard o ridotta

* Non previsto in scheda tecnica. ** Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (> 65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica. EGDs: esofagogastroduodenoscopia; MRGE: malattia da reflusso gastroesofageo; NERD: *Non Erosive Reflux Disease*; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

ca del pantoprazolo non è riportata l'ulcera peptica come indicazione terapeutica.

La terapia eradicante l'infezione da *H. pylori* rimane l'unica condizione in cui è prevista una dose doppia di IPP per il periodo necessario all'eradicazione (7-14 giorni). In ogni altra situazione la doppia dose non è prevista dalle schede tecniche dei farmaci sebbene esistano evidenze che ne suggeriscano l'utilizzo nell'esofagite severa (grado C/D) ⁴ e nell'esofagite eosinofila ⁵.

Da quanto riportato nella attuale nota 1 AIFA, cioè l'uso degli IPP come prevenzione del danno del tratto digestivo superiore ("gastroprotezione") nei pazienti in trattamento cronico con FANS, se ne deduce che l'uso degli IPP per periodi di trattamento brevi nei soggetti a rischio non è rimborsabile dal SSN.

4. Uso prolungato

"L'uso prolungato degli IPP, oltre le 4-8 settimane, è appropriato e rimborsato dal SSN nel trattamento di alcune forme di MRGE (con una revisione periodica di tale trattamento) e nei soggetti in trattamento cronico con FANS/ASA che sono a rischio di sviluppare complicanze gastroduodenali (Tab. I)". L'utilizzo prolungato è appropriato e rimborsato in caso di MRGE (con e senza esofagite o altre complicanze) in cui la sintomatologia recidiva dopo trattamenti brevi oppure siano presenti condizioni particolari della muco-

sa esofagea (es. Barrett). In questi casi è opportuno sorvegliare il paziente, utilizzare il più basso dosaggio necessario e, secondo le indicazioni AIFA, ricontrollare periodicamente il paziente per verificare la possibilità di sospendere il trattamento. Il controllo periodico del paziente è clinico, ed eventualmente endoscopico solo nei casi in cui si evidenzino delle indicazioni specifiche.

L'uso prolungato è appropriato per la protezione del danno gastrico da utilizzo cronico di FANS, incluso ASA a basse dosi. Gli inibitori selettivi della Ciclossigenasi-2 (COXIB) non sono equiparati ai FANS in quanto presentano un profilo di sicurezza significativamente migliore nei confronti del danno gastroduodenale. Per uso cronico si intende una terapia generalmente superiore alle 4 settimane. La rimborsabilità del farmaco è limitata a soggetti a rischio di complicanze, cioè emorragie maggiori e ulcerazioni gastroduodenali. Tra i pazienti che assumono cronicamente ASA o FANS sono considerati a rischio le seguenti categorie ^{6 7}: assunzione contemporanea di FANS e ASA oppure un doppio FANS; assunzione cronica di ASA/FANS e cortisonico; assunzione cronica di ASA/FANS e terapia anticoagulante; pregressa ulcera peptica o emorragia, assunzione cronica di ASA/FANS in soggetto anziano. L'AIFA non fissa alcuna età specifica per la definizione di soggetto anziano: a livello internazionale è

identificata un'età critica di 70-75 anni, l'età di riferimento del paziente anziano è generalmente individuata nei 65 anni.

Il rabeprazolo non è indicato per la prevenzione del danno da FANS; analogamente le schede tecniche di pantoprazolo ed esomeprazolo non raccomandano l'uso del dosaggio più elevato (40 mg) per la stessa indicazione.

5. Utilizzo da considerare e utilizzo inappropriato

"Dai dati di letteratura emergono condizioni in cui può essere utile l'utilizzo degli IPP, attualmente non previste nella rimborsabilità, come la dispepsia con dolore epigastrico prevalente, alcune condizioni di 'gastroprotezione', la pancreatite cronica, dopo scleroterapia di varici esofagee, nel morbo di Crohn a localizzazione alta ⁸ (Tab. II). L'utilizzo degli IPP è inappropriato nei soggetti non a rischio che assumono FANS/ASA o COXIB, o NAO, o antiaggreganti non ASA, nell'uso di cortisone, eparina, bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici, nel paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave, nel paziente con gastrite atrofica multifocale, gastrectomia totale o subtotale, dispepsia tipo 'postprandial distress syndrome'" (Tab. III).

Al di fuori delle evidenze attualmente dispo-

TABELLA II.

Sintesi dell'utilizzo degli IPP da considerare (non a carico SSN secondo le attuali note AIFA) (da Scarpignato et al., 2016 e Savarino et al., 2016, adattato e modificato) ^{1 2}.

Condizione clinica	Dosaggio e durata raccomandati
Dispepsia non investigata in soggetti giovani (< 45 anni) con prevalente sindrome con dolore epigastrico	Dose standard o ridotta per 4 settimane
Dispepsia funzionale tipo "epigastric pain" (con prevalente dolore epigastrico)	Dose standard o ridotta per 4-8 settimane
Prevenzione della gastropatia da FANS <ul style="list-style-type: none"> • Paziente a rischio in TAO o in terapia antiaggregante non ASA** • Terapia cronica concomitante ASA + SSRI • Terapia antiaggregante ASA + clopidogrel • Uso acuto di FANS/ASA in paziente in TAO • Uso di COXIB in paziente a rischio** 	Dose standard o ridotta
Pancreatite cronica con steatorrea refrattaria a terapia sostitutiva enzimatica	Dose standard
Dopo scleroterapia di varici esofagee	Dose standard per 10 giorni
Pazienti affetti da morbo di Crohn con localizzazione esofagea o gastroduodenale	Dose standard

** Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (> 65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; TAO: terapia anticoagulante orale; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; COXIB: inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

TABELLA III.

Sintesi dell' utilizzo non appropriato degli IPP (da Scarpignato et al., 2016 e Savarino et al., 2016, adattato e modificato)^{1,2}.

Uso acuto o cronico di FANS o ASA in paziente non a rischio**
Uso di COXIB in paziente non a rischio**
Terapia cortisonica (senza uso cronico di FANS/ASA)
TAO in paziente non a rischio**
Terapia o profilassi eparinica senza uso cronico di ASA/FANS
Terapia antiaggregante non ASA (ticlopidina, clopidogrel) in paziente non a rischio**
Uso di bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici
Paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave
Paziente con gastrite atrofica multifocale
Paziente con gastrectomia totale o subtotale
Dispepsia non investigata o funzionale tipo "postprandial distress syndrome" (sazietà precoce e/o ripienezza post-prandiale)

** Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (> 65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; TAO: terapia anticoagulante orale; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; COXIB: inibitori selettivi della cicloossigenasi-2.

nibili e recepite dalle linee guida internazionali, l' utilizzo degli IPP è da considerarsi inappropriato e quindi predisponente a possibili rischi farmacologici senza i benefici connessi ad un uso congruo.

Per il trattamento a breve termine un' area di dubbia appropriatezza può essere riconoscibile nel trattamento di alcuni sintomi che hanno dimostrato una scarsa risposta terapeutica agli IPP, quali la ripienezza postprandiale, la digestione prolungata, eruttazioni, nausea e vomito, meteorismo, distensione e sintomi addominali. Per l' utilizzazione di IPP finalizzata al trattamento di soli sintomi dispeptici, in assenza di concomitante MRGE, non è ammessa la rimborsabilità, che è parimenti esclusa per ogni interpretazione di "gastroprotezione" al di fuori delle condizioni sopra riportate, come ad esempio per evitare o ridurre una sintomatologia epigastrica non ben definita in corso di qualsiasi terapia.

Proprio nella cosiddetta "gastroprotezione" sono riconoscibili i più frequenti comportamenti non appropriati⁹. Per un utilizzo corretto del farmaco è buona norma, dopo aver valutato l' indicazione clinica, riferirsi innanzitutto alle normative AIFA che stabiliscono criteri fondati sulle evidenze cliniche riconosciute dalle linee guida internazionali. In

assenza di uso concomitante di FANS/ASA, la sola terapia cortisonica o anticoagulante non è supportata da evidenze sufficienti a favore di un rilevante effetto gastrolesivo¹. Eppure, anche a livello specialistico, sia chirurgico che internistico, in questi casi viene spesso suggerita una "gastroprotezione" potenzialmente induttiva di interferenza farmacologica che potrebbe addirittura inficiare l' efficacia delle concomitanti terapie. Lo stesso ragionamento si deve applicare per diffuse situazioni quali l' uso di eparine, antibiotici, chemioterapici, antidolorifici non FANS, sali di ferro e politerapie in generale. Maggiormente controverse risultano alcune aree non prese in considerazione dall' AIFA, soprattutto a causa di una mancata revisione periodica dei criteri di rimborsabilità pur in presenza di evidenze legate all' introduzione di nuovi trattamenti.

Gli studi disponibili sui nuovi anticoagulanti orali dimostrano profili di sicurezza gastrointestinale paragonabili^{10,11} a quelli degli antagonisti della vitamina K. La Nota AIFA 1, utilizzando il termine generico di terapia anticoagulante orale, non distingue tra le categorie. Diversamente, non sono presi in considerazione i farmaci antiaggreganti non ASA, la cui gastrolesività è riconosciuta¹² e sono spesso usati in combinazione con ASA/

anticoagulanti/eparine. Pertanto, nei pazienti che utilizzano gli antiaggreganti non ASA l' opportunità della terapia preventiva con IPP deve essere valutata singolarmente, escludendo comunque la rimborsabilità.

Simili ragionamenti devono essere applicati in pazienti ad alto rischio di danno gastrico che utilizzano terapie croniche con inibitori del reuptake della serotonina, la cui potenziale pericolosità è inserita nelle schede tecniche, ma per i quali non vi sono indicazioni di rimborsabilità degli IPP per uso "gastroprotettivo".

6. Assunzione corretta del farmaco

"È raccomandato assumere gli IPP al mattino, prima della colazione, o comunque prima di un pasto durante la giornata. Gli schemi terapeutici vanno dalla terapia al bisogno, alla terapia a brevi cicli o continuativa, sulla base della gravità della malattia acido-correlata. L' assunzione deve essere quotidiana e la sospensione, dopo trattamento prolungato, deve avvenire gradualmente".

Particolare cura deve essere rivolta dal medico ad assicurare una corretta somministrazione del farmaco, poiché parte degli insuccessi terapeutici potrebbero essere ascritti ad errori organizzativi e posologici. Gli IPP sono profarmaci che devono essere assunti a stomaco vuoto per permetterne l' attivazione in ambiente acido, prima di un pasto che stimola la ricostituzione delle pompe protoniche. Se il farmaco è assunto in tarda serata non risulterà attivo durante la notte fino alla colazione del mattino successivo, perdendo grande parte del proprio tempo terapeutico. Pertanto, la modalità più corretta di assunzione è il mattino a digiuno (conversione farmacologica) mezz' ora prima della colazione, per coprire l' attivazione delle pompe protoniche che avviene durante i pasti della giornata. In caso di particolari situazioni (ad es. colazione scarsa) possono essere assunti prima di pranzo o cena.

L' assunzione al mattino degli IPP è anche necessaria a ridurre il contenuto acido della secrezione gastrica che refluisce in esofago durante i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore, rilasciamenti che sono fisiologicamente più frequenti nelle ore diurne e in particolare nel periodo post-prandiale. Nel trattamento della malattia peptica e

della MRGE complicata e in caso di “gastro-protezione”, la terapia deve essere assunta tutti i giorni, per evitare periodi di mancata copertura ed effetto rebound. In caso di uso finalizzato al controllo dei sintomi tipici della MRGE sono utilizzati anche schemi costituiti da brevi cicli. Per queste finalità sono disponibili formulazioni OTC. Non è consigliata una terapia a cicli periodici (esempio stagionali), in assenza di sintomi. Talvolta viene proposta la cosiddetta terapia *on demand* (al bisogno), gestita dal paziente. Questa terapia, sebbene risultata efficace nel management del paziente con forme lievi o non erosive (NERD) di MRGE, non è consigliata nelle forme più severe di esofagite¹³⁻¹⁵.

Nella interruzione del trattamento con IPP è da evitare la sospensione immediata, specialmente se l'uso è stato protratto¹⁶. La riduzione del dosaggio piuttosto che l'interruzione immediata viene suggerita come strategia più efficace per evitare il meccanismo dell'effetto rebound con ipersecrezione acida gastrica alla sospensione del trattamento¹⁷.

7. Sicurezza

“Il profilo di sicurezza degli IPP è sostanzialmente buono anche se, come per qualsiasi altro farmaco, possono essere responsabili di possibili eventi avversi. Quando le indicazioni sono chiaramente riconosciute dalla letteratura internazionale, il loro uso nel lungo termine non deve essere inficiato dal timore di reazioni avverse riportate da recenti pubblicazioni, che non possono stabilire una relazione di causa-effetto in quanto studi osservazionali, retrospettivi, influenzati dalla selezione della popolazione e da numerosi fattori confondenti”.

In caso di terapia a breve termine il profilo di sicurezza è buono. Le segnalazioni di reazioni allergiche sono rare. In caso di utilizzo in paziente giovane senza sintomi di allarme in base alla diagnosi clinica di MRGE basata sulla presenza di sintomatologia tipica, la possibilità di mascherare con un breve trattamento antisecretorio la presenza di una patologia grave è estremamente ridotta. Il potenziale ritardo diagnostico non è considerato influenzare l'esito clinico, in quanto il trattamento con IPP rappresenta un trattamento efficace in caso di malattia ulcerosa e nell'eventualità di patologia neoplastica l'espressione sintomatica corrisponde pur troppo già a condizioni avanzate.

La sicurezza rappresenta un capitolo importante nell'uso a lungo termine in quanto la profonda riduzione dell'ambiente acido gastrico potrebbe determinare modificazioni a livello della mucosa gastrica, interferenze sull'assorbimento di sostanze e sul comportamento del microbiota¹⁸.

Come riportato nell'introduzione, le revisioni della letteratura al momento non sembrano porre in rilievo particolari problemi di sicurezza quando utilizzati in modo appropriato, in particolare con tempistiche e dosaggi ridotti al minimo necessario. Viene sottolineato che gli studi che hanno evidenziato possibili rischi clinici in soggetti in trattamento cronico con IPP difficilmente prendono in considerazione l'insieme dei numerosi fattori confondenti, essendo spesso gli IPP utilizzati in popolazioni “fragili” ad alto rischio di progressione di patologie^{1 2 18}.

Le evidenze in letteratura sono contrastanti e basate su studi osservazionali e case report per cui la valutazione richiede cautela e solo in rari casi sembrano esserci delle implicazioni cliniche¹⁹.

Sulla base delle prove esistenti i benefici del trattamento con IPP sembrano prevalere sui rischi potenziali nella grande maggioranza dei pazienti, soprattutto se l'uso di IPP si basa su una indicazione rilevante. La preoccupazione per le complicanze deve essere principalmente rivolta a persone anziane, malnutriti e con notevole co-morbidity. In questa popolazione un aumentato rischio di infezioni enteriche, fratture e carenze nutrizionali potrebbero avere conseguenze cliniche e dovrebbero indurre ad una attenta valutazione della necessità di un trattamento cronico con IPP²⁰.

Recentemente si è posta attenzione sulla categoria dei pazienti con cirrosi epatica nei quali l'utilizzo con IPP deve avvenire con estrema cautela per la possibilità di encefalopatia e peritonite batterica spontanea, specialmente in presenza di ascite^{21 22}.

Da diverso tempo è stato evidenziato come la terapia cronica con IPP possa favorire la progressione verso l'atrofia in presenza di gastrite cronica da infezione da *H. pylori*²³. Per questi motivi è stato suggerito che nei pazienti candidati ad uso cronico di IPP sia potenzialmente utile ricercare e trattare tale infezione. La cura dell'infezione da *H. pylori* è inoltre considerata utile nella prevenzione del danno gastrico da uso cronico di FANS/

ASA, soprattutto se effettuata prima dell'inizio della terapia acidosoppressiva.

Attualmente non sono consigliati né il dosaggio né il supplemento preventivo di vitamine o sali minerali se il paziente non presenta rischi specifici¹⁹.

Non sono descritte controindicazioni di rilievo per gli IPP. Le schede tecniche di alcuni IPP riportano l'autorizzazione per l'uso in gravidanza²⁴ e nel paziente pediatrico. L'uso in questi casi è comunque consigliato solo se strettamente necessario.

8. Interazioni

“Gli IPP hanno il rischio di interazioni con molti farmaci, con un buon profilo di sicurezza dimostrato dal pantoprazolo. In caso di uso concomitante di tiroxina e di clopidogrel è consigliato, rispettivamente, la somministrazione posticipata dell'IPP prima di pranzo o di cena e di non utilizzare omeprazolo ed esomeprazolo”.

Si tratta di un capitolo particolarmente importante per i potenziali rischi causati dalla modificazione dell'ambiente gastrico con ripercussioni sull'assorbimento e il transito dei farmaci. Le interferenze farmacologiche di maggiore significato clinico sono quelle con warfarin, tiroxina e benzodiazepine, tuttavia non tutti gli IPP hanno dimostrato effetti simili. Il pantoprazolo è stato testato in uso concomitante con molti farmaci dimostrando un buon profilo di sicurezza. Nel caso di concomitante terapia con tiroxina, che richiede anch'essa l'assunzione a digiuno prima di colazione, valutare la possibilità di posticipare quella dell'IPP prima di pranzo o cena²⁵.

Nel caso di terapia concomitante con clopidogrel, le autorità regolatorie sconsigliano l'utilizzo di omeprazolo ed esomeprazolo per la possibile riduzione dell'effetto clinico.

9. Gestione terapeutica in accordo col paziente

“È fondamentale ottenere il corretto utilizzo degli IPP da parte dei pazienti. Il trattamento prolungato deve essere sottoposto a verifica periodica, anche ai fini di una eventuale sospensione”.

La relazione terapeutica col paziente rappresenta un cardine fondamentale, specie in caso di possibile prolungamento di terapia.

In caso di terapia di breve termine è neces-

sario, oltre alle opportune precisazioni sugli obiettivi del trattamento, evidenziare la corretta assunzione della terapia. Il paziente deve essere invitato ad osservare e segnalare immediatamente peggioramenti o mancati miglioramenti sintomatologici. Non devono essere trascurati consigli dietetici e sullo stile di vita, pur in presenza di una terapia particolarmente efficace come quella con IPP.

In caso di terapia prolungata, oltre alle indicazioni sintetizzate in precedenza, deve essere raccomandato di attenersi allo schema concordato evitando modificazioni posologiche in autonomia, specie se brusche.

Per evitare possibili falsi negativi per la diagnosi di infezione da *H. pylori*, deve essere posta attenzione ad assicurare la sospensione della terapia con IPP nelle due settimane precedenti un esame endoscopico del tratto digestivo superiore o un test (sul respiro o sulle feci) per la ricerca dell'infezione da *H. pylori*.

È dimostrata una associazione significativa tra risposta sintomatica agli IPP e miglioramento della qualità della vita²⁶. Risulta pertanto di difficile gestione la decisione di sospendere il trattamento prolungato per MRGE non complicata. In questi casi si ritiene opportuno chiedere al paziente di segnalare il raggiungimento di un congruo periodo di benessere per tentare l'interruzione del trattamento.

10. Uso appropriato e deprescrizione

“Un valido ausilio all'appropriato utilizzo degli IPP viene offerto dai gestionali di audit clinico come Mille-GPG che permette di valutare l'eventuale utilizzo in eccesso o in difetto degli IPP. L'elevata inappropriata riscontrata in ambito ospedaliero e specialistico si riflette poi nelle dimissioni ospedaliere e nelle prescrizioni specialistiche. Il MMG è coinvolto in un processo continuo di controllo e segnalazione di indotta inappropriata di utilizzo degli IPP”.

Tutte le indagini disponibili riportano che le difficoltà nell'uso appropriato di IPP sono presenti sia sul territorio che in ambiente ospedaliero²⁷. Oltre alle motivazioni ricordate nell'introduzione deve essere evidenziata una certa inerzia nella revisione delle terapie prolungate. Il medico di medicina generale (MMG) è nella posizione ottimale per effettua-

re una medicina di opportunità, incontrando il paziente anche per motivi non strettamente inerenti la prescrizione di IPP o in occasione di ripetizione di prescrizioni terapeutiche. Un aiuto in questo senso è offerto dai software professionali disponibili. L'utilizzo di GPG (*General Practice Governance*) di Millewin permette di indicizzare i pazienti in trattamento con IPP evidenziando quelli con o senza corrispondenza con una diagnosi coerente (questo atteggiamento dovrebbe portare al processo, da più parti auspicato, della “deprescrizione”). Con lo stesso software è possibile controllare anche quali pazienti in trattamento con ASA a basse dosi potrebbero necessitare di terapia con IPP.

Al MMG spesso giungono da colleghi di differenti specialità, incluse dimissioni ospedaliere, proposte terapeutiche in cui l'uso di IPP è di dubbia appropriatezza²⁷. Le Note AIFA, regole che tutti i professionisti dovrebbero rispettare per la prescrizione a carico del SSN, pur evidenziando limitazioni dovute alla loro mancata revisione periodica, rappresentano validi criteri di appropriatezza clinica, ma sono tuttora poco conosciute o addirittura ignorate nella pratica clinica in molte realtà. Fra le situazioni più frequenti citiamo la “gastroprotezione” in caso di sola terapia eparinica, per farmaci antidolorifici non FANS, per antibiotici, oppure per uso di FANS o ASA in soggetti non a rischio di complicanze gastroduodenali. In questi casi occorre spiegare al paziente la situazione e concordare le decisioni. L'eventualità di prescrizione non a carico del SSN, se formalmente elimina problemi amministrativi, non risolve l'inappropriatezza.

Lo sforzo di una progressione dell'intera classe medica verso una prescrizione appropriata richiede collaborazione, occasioni di confronto, formazione specifica possibilmente comune. In caso di situazione conflittuale persistente è opportuno un corretto confronto professionale diretto. Qualora la problematica investa interi gruppi professionali si possono avviare segnalazioni ai competenti referenti distrettuali aziendali, opportunamente documentate, con il supporto di organizzazioni sindacali e scientifiche.

Bibliografia

¹ Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. *Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper*

addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med 2016;14:179.

² Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. *Are proton pump inhibitors really so dangerous?* Dig Liver Dis 2016;48:851-9.

³ Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus.* Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20.

⁴ Kinoshita Y, Hongo M. *Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study.* Am J Gastroenterol 2012;107:522-30.

⁵ Molina-Infante J, Katzka DA, Dellon ES. *Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: A historical perspective on a novel and evolving entity.* Rev Esp Enferm Dig 2015;107:29-36.

⁶ Scarpignato C, Hunt RH. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention.* Gastroenterol Clin North Am 2010;39:433-64.

⁷ Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. *Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis.* Gastroenterology 2002;123:1006-12.

⁸ Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. *3rd European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management.* J Crohns Colitis 2017;11:3-25.

⁹ Tosetti C, Nanni I. *Use of proton pump inhibitors in general practice.* World J Gastrointest Pharmacol Ther 2017;8:180-5.

¹⁰ Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, et al. *A comparison of the rate of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin.* Am J Gastroenterol 2017;112:734-739.

¹¹ Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. *Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study.* BMJ 2015;350:1857.

¹² Brooks J, Warburton R, Beales IL. *Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance.* Ther Adv Chronic Dis 2013;4:206-22.

¹³ Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. *Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'.* Aliment Pharmacol Ther 2007;26:195-204.

¹⁴ Fass R. *Alternative therapeutic approaches to chronic proton pump inhibitor treatment.* Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:338-45.

¹⁵ Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. *Evidence-based clinical practice guidelines for gas-*

Dieci Messaggi chiave

1. Gli IPP hanno differenti profili farmacocinetici e farmacodinamici, differente capacità acidossoppressiva e differente tollerabilità, anche se l'efficacia clinica è generalmente sovrapponibile, fatta eccezione per particolari situazioni cliniche.
2. Le indicazioni di utilizzo degli IPP, riportate in scheda tecnica, non sono uguali per tutti gli IPP e non sono attualmente tutte ammesse alla rimborsabilità dal SSN.
3. L'uso degli IPP nel breve termine è appropriato e rimborsabile dal SSN per il trattamento della MRGE, dell'ulcera peptica (ad eccezione del pantoprazolo) e per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*. Gli IPP non sono rimborsabili come "gastroprotezione" nel breve termine.
4. L'uso prolungato degli IPP, oltre le 4-8 settimane, è appropriato e rimborsato dal SSN nel trattamento di alcune forme di MRGE (con una revisione periodica di tale trattamento) e nei soggetti in trattamento cronico con FANS/ASA che sono a rischio di sviluppo di complicanze gasroduodenali (Tab. I).
5. Dai dati di letteratura emergono condizioni in cui può essere utile l'utilizzo degli IPP, attualmente non previste nella rimborsabilità, come la dispepsia con dolore epigastrico prevalente, alcune condizioni di "gastroprotezione", la pancreatite cronica, dopo scleroterapia di varici esofagee, nel morbo di Crohn a localizzazione alta. L'utilizzo degli IPP è inappropriato nei soggetti non a rischio che assumono FANS/ASA o COXIB, o NAO, o antiaggreganti non ASA, nell'uso di cortisone, eparina, bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici, nel paziente cirrotico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave, nel paziente con gastrite atrofica multifocale, gastrectomia totale o subtotale, dispepsia tipo "postprandial distress syndrome".
6. È raccomandato assumere gli IPP al mattino, prima della colazione, o comunque prima di un pasto durante la giornata. Gli schemi terapeutici vanno dalla terapia al bisogno, alla terapia a brevi cicli o continuativa, sulla base della gravità della malattia acido-correlata. L'assunzione deve essere quotidiana e la sospensione, dopo trattamento prolungato, deve avvenire gradualmente.
7. Il profilo di sicurezza degli IPP è sostanzialmente buono anche se, come qualsiasi farmaco, possono essere responsabili di possibili eventi avversi. Quando le indicazioni sono chiaramente riconosciute dalla letteratura internazionale, il loro uso nel lungo termine non deve essere inficiato dal timore di reazioni avverse riportate da recenti pubblicazioni che non possono stabilire una relazione di causa-effetto in quanto studi osservazionali, retrospettivi, influenzati da selezione della popolazione e numerosi fattori confondenti
8. Gli IPP hanno il rischio di interazioni con molti farmaci, con un buon profilo di sicurezza dimostrato dal pantoprazolo. In caso di uso concomitante di tiroxina e di clopidogrel è consigliato, rispettivamente, la somministrazione posticipata dell'IPP (a prima pranzo o prima cena) e di non utilizzare omeprazolo ed esomeprazolo.
9. È fondamentale ottenere il corretto utilizzo degli IPP da parte dei pazienti. Il trattamento prolungato deve essere sottoposto a verifica periodica, anche ai fini di un'eventuale sospensione.
10. Un valido ausilio all'appropriato utilizzo degli IPP viene offerto dai gestionali di audit clinico come Mille-GPG che permette di valutare l'eventuale utilizzo in eccesso o in difetto degli IPP. L'elevata inappropriatazza riscontrata in ambito ospedaliero e specialistico si riflette poi nelle dimissioni ospedaliere e nelle prescrizioni specialistiche. Il MMG è coinvolto in un processo continuo di controllo e segnalazione di indotta inappropriatazza di utilizzo degli IPP.

troesophageal reflux disease 2015. J Gastroenterol 2016;51:751-67.

¹⁶ Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. *Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline.* Can Fam Physician 2017;63:354-64.

¹⁷ Howden CW, Kahrilas PJ. *Editorial: just how "difficult" is it to withdraw PPI treatment?* Am J Gastroenterol 2010;105:1538-4.

¹⁸ Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. *Complications of proton pump inhibitor therapy.* Gastroenterology 2017;153:35-48.

¹⁹ Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. *The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice from the American Gastroenterological Association.* Gastroenterology 2017;152:706-15.

²⁰ Reimer C. *Safety of long-term PPI therapy.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27:443-54.

Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27:443-54.

²¹ Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. *Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites.* Hepatology 2016;64:1265-72.

²² Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. *Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study.* Gastroenterology 2017;152:134-141.

²³ Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. *Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors.* Aliment Pharmacol Ther 2000;14:651-668.

²⁴ Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, et al. *The safety of appropriate use of over-the-counter*

proton pump inhibitors: an evidence-based review and Delphi consensus. Drugs 2017;77:547-61.

²⁵ Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. *Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review.* Clin Ther 2017;39:378-403.

²⁶ Becher A, El-Serag H. *Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease.* Aliment Pharmacol Ther 2011;34:618-27.

²⁷ Lodato F, Poluzzi E, Raschi E, et al. *Appropriateness of proton pump inhibitor (PPI) prescription in patients admitted to hospital: Attitudes of general practitioners and hospital physicians in Italy.* Eur J Intern Med 2016;30:31-6.

Dieta Low-FODMAP. Di cosa parliamo? Solo per l'intestino irritabile?

Enrico Stefano Corazziari

Senior Consultant, Istituto Clinico Humanitas. Rozzano

Low-FODMAP diet

Summary. A specific group of carbohydrates (FODMAP) represented by lactose, fructose, fructans, galactans and polyalcohols and mainly found in cereals, vegetables, fruit, and dairy is insufficiently absorbed by the intestine, is rapidly fermented by the microbiota with production of gas and endoluminal osmotic water accumulation. FODMAP fermentation distends the intestine and activates the hypersensitive enteric nervous system of Irritable Bowel Syndrome patients thus causing or aggravating abdominal and bowel symptoms. Several studies and a recent meta-analysis confirmed that the reduction of FODMAP in the diet is effective to improve abdominal pain, bloating, and bowel alterations in more than 60% of IBS patients. Several guidelines indicate the use of Low-FODMAP diet as part of the initial treatment of IBS patients. A well balanced low-FODMAP diet does not have any negative effect and can be maintained for more than a year with successful outcome. NICE and the British Dietetic Association recommend the low-FODMAP diet is prepared and controlled by an expert dietitian. Besides IBS, low-FODMAP diet has been used and proposed for the treatment of all other gastrointestinal conditions characterized by disturbance due to the action of intestinal microbiota fermentation.

Per il loro andamento cronico e l'intensità del disagio provocato ai pazienti, i disturbi funzionali intestinali – sindrome dell'intestino irritabile (SII o IBS), gonfiore addominale e stipsi – possono compromettere la vita sociale, lavorativa e affettiva e, conseguentemente, la qualità di vita di oltre il 15% della popolazione.

L'*ipersensibilità viscerale*, una delle alterazioni più frequentemente riscontrate nei pazienti con IBS, giustifica, in gran parte, il quadro clinico doloroso tipico della sindrome. È infatti dimostrato che la maggior parte delle persone che soffrono di intestino irritabile avverte come dolorose o fastidiose le contrazioni o le distensioni delle anse intestinali che non vengono normalmente percepite.

A livello periferico tramite l'avvio di riflessi che coinvolgono tutta la rete nervosa viscerale si ha, da una parte, l'attivazione del sistema immunitario mucosale con aumento della permeabilità intestinale e, dall'altra, la stimolazione o inibizione della contrattilità muscolare e della secrezione intestinale alla base del dolore, del gonfiore addominale e delle alterazioni delle funzioni intestinali espresse come stipsi, difficoltà evacuativa o, al contrario, diarrea. Qualsiasi fattore ambientale, fisico, infet-

tivo o psicologico, senza dimenticare l'alimentazione e lo stress, è in grado di attivare un Sistema Nervoso Enterico (SNE) ipereccitabile e causare o aggravare i sintomi.

Disturbi da IBS e dieta

La gran parte dei pazienti affetti da IBS riferisce che i sintomi addominali e intestinali si presentano spesso, e talora soltanto, dopo avere mangiato e per tale motivo spesso modifica la sua dieta. Le recenti ricerche sulla relazione tra alimentazione e disturbi gastrointestinali funzionali hanno dimostrato che, tra i numerosi costituenti dietetici, sono alcuni tipi di carboidrati a causare più frequentemente la sintomatologia dell'intestino irritabile. Questi carboidrati sono presenti in un'ampia gamma di alimenti, che include gli zuccheri raffinati formati da una-due unità ripetitive, gli amidi e le fibre legnose formati da decine o centinaia di unità ripetitive legate tra loro in modo estremamente complesso.

Di tutti i componenti della nostra alimentazione, questi carboidrati che fanno parte di cibi assunti quotidianamente, sono i più facilmente fermentabili da parte del nostro microbiota. Queste sostanze vengono identificate con l'acronimo

FODMAP, formato dalle iniziali dei nomi inglesi (*Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols*, ovvero oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili).

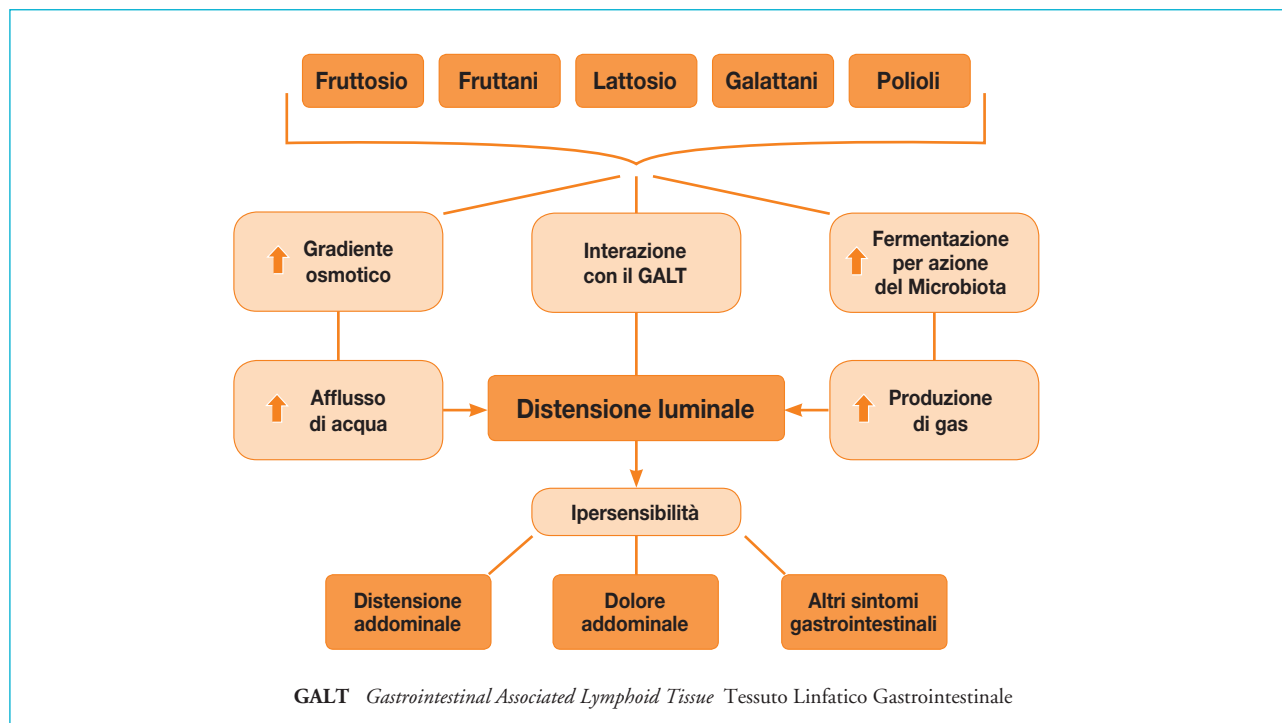
I FODMAP

I FODMAP si trovano negli alimenti che contengono lattosio, fruttosio, fruttani, galattani e polialcoli (sorbitolo, mannitolo, maltitolo, xilitolo e isomalto), presenti in molti prodotti derivati dall'agricoltura e dall'allevamento, come cereali, vegetali, frutta, latte.

I FODMAP sono molecole che vengono *scarsamente assorbite* nel piccolo intestino a causa di un meccanismo di trasporto troppo lento o di un'inefficace o ridotta attività enzimatica; la varietà dei cibi disponibili e la complessità dei loro costituenti non è sempre eguagliata da un'altrettanto numerosa disponibilità di enzimi per la loro digestione. L'esempio del deficit parziale o totale dell'enzima lattasi (presente in una rilevante parte della popolazione italiana adulta) è la condizione che illustra nel modo migliore questa condizione di disparità tra la disponibilità di uno zucchero (il lattosio)

FIGURA 1.

Ruolo dei FODMAP nella sindrome dell'intestino irritabile.



e l'incapacità genetica di digerirlo completamente.

I FODMAP sono anche rapidamente fermentabili dalla flora batterica, per cui restano parzialmente digeriti nel lume intestinale, in particolare nel colon, dove, una volta fermentati dal microbiota, liberano gas e richiamano acqua per effetto osmotico (Fig. 1).

I FODMAP sono numerosi e subiscono processi di fermentazione differenti, per cui ne esistono tipi ad alto, basso e medio grado di fermentazione (Tab. I). Ad esempio nell'ambito della frutta, mela e pera, sono a elevato contenuto di FODMAP in ragione della quota di oligosaccaridi. Al contrario, fragola, banana matura e frutti di bosco hanno un basso contenuto di sostanze FODMAP.

FODMAP come causa di disturbi addominali?

I FODMAP sono sostanze prive di effetti dannosi, presenti in cibi che fanno parte delle diete più salutari e per nessun motivo vanno sconsigliati o ridotti in chi non ha fattori predisponenti ai disturbi intestinali.

Come riportato nella Figura 2, la fermentazione dei FODMAP nell'intestino non è diversa nei soggetti sani e in quelli affetti da IBS. In entrambi i gruppi la produzione di gas, dopo l'ingestione di cibi contenenti FODMAP, aumenta ed è simile. La differenza tra le due popolazioni non è nel diverso grado di fermentazione dei FODMAP, che in effetti è uguale, ma nel suo effetto. Ossia, i sani non percepiscono alcun disturbo, mentre i soggetti affetti da IBS, per il loro stato di ipersensibilità viscerale, lamentano pancia gonfia, dolore addominale e avvertono disturbi dell'alvo (Fig 1). Come accennato prima, il 70% circa dei pazienti affetti da IBS riferisce che i sintomi sono scatenati dall'ingestione di cibo e dall'analisi di un diario giornaliero in cui vengono riportati sia tutti gli alimenti ingeriti sia i disturbi, risulta che questi ultimi sono strettamente associati all'ingestione di cibi ad alto contenuto di FODMAP.

IBS: i vantaggi della dieta Low-FODMAP

Una restrizione dietetica dei FODMAP può migliorare la sintomatologia in un nume-

ro elevato di pazienti con IBS e diversi trial clinici controllati hanno dimostrato la superiorità della dieta Low-FODMAP rispetto a diete di controllo in pazienti affetti da IBS, dato confermato da una recente metanalisi. La risposta sintomatologica favorevole alla dieta Low-FODMAP, riportata da numerosi studi mediamente nel 70% dei casi, in nessuna pubblicazione è scesa a valori inferiori al 50% nei pazienti affetti da IBS.

I maggiori effetti della dieta si notano nel miglioramento del gonfiore e del dolore addominale (Fig. 3), ma anche l'alvo tende a normalizzarsi e sia la diarrea sia la stipsi da IBS migliorano. Un aspetto non secondario da considerare è che il microbiota intestinale varia in base alla tipologia della dieta e al tipo di alimenti che vengono consumati. L'interazione tra alimenti e microbiota comporta il rilascio di una varietà di composti biologicamente attivi nel lume intestinale, sulla mucosa, sulla funzione immunitaria e sul SNE influenzando, in positivo e in negativo, i sintomi e lo stato psicologico del paziente. Alcune osservazioni hanno evidenziato come l'ingestione di FODMAP possa anche avere

TABELLA 1.

Alimenti ad alto e a basso contenuto di FODMAP

Fonti alimentari ad alto contenuto di FODMAP
<ul style="list-style-type: none"> • Fruttosio <p>Frutta: mele, pere, pesche, mango, anguria Miele Dolcificanti: fruttosio, sciroppo di mais Alte dosi di fruttosio: concentrati di frutta, conserve di frutta, succhi di frutta, frutta secca</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Lattosio <p>Latte: mucca, capra, pecora, gelati Formaggi: morbidi e freschi (ad es., ricotta)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Oligosaccaridi (fruttani-galattani) <p>Verdure: carciofi, asparagi, barbabietole, cavolini di Bruxelles, broccoli, cavoli, finocchio, aglio, gombo, cipolle, piselli, scalogno. Cereali: frumento e segale se consumati in grandi quantità (pane, pasta, cous cous, crackers, biscotti). Legumi: ceci, lenticchie, fagioli, fave Frutta: anguria, pesche bianche, cachi</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Polioli <p>Frutta: mele, albicocche, ciliegie, pere, pesche, susine, prugna, anguria Verdura: avocado, cavolfiori, funghi, piselli. Dolcificanti: sorbitolo, mannitolo, xilitolo e altri che terminano in -olo</p>
Fonti alimentari a basso contenuto di FODMAP
<p>Frutta: banana matura, mirtillo, pompelmo, uva, melone, kiwi, limone, mandarino, arancia, lampone, fragola Sostitutivi del miele: sciroppo d'acero Dolcificanti: tutti eccetto i polioli</p>
<p>Latte: latte delattosato, di soia, di riso Formaggi: formaggi duri e stagionati Sostituti del gelato: sorbetti Burro</p>
<p>Verdure: germogli di bambù, sedano, peperoni, melanzane, fagiolini, lattuga, erba cipollina, zucca, cipolla verde, pomodoro Cereali: prodotti senza glutine e farro</p>
<p>Frutta: banana matura, mirtillo, pompelmo, kiwi, mandarino, limone, arancia, uva, lampone, fragola. Dolcificanti: zucchero (saccarosio), glucosio, dolcificanti che non terminano in -olo.</p>

un effetto sull'umore. Per esempio, sia il malassorbimento di lattosio sia quello di fruttosio sono stati associati alla depressione lieve e l'eliminazione di fruttosio e sorbitolo dalla dieta ha mostrato di attenuare i sintomi depressivi in una percentuale significativa di pazienti. Anche nostre osservazioni evidenziano un netto miglioramento dello stato psicologico con la dieta Low-FODMAP.

Basandosi sul presupposto che la fermentazione intestinale dei carboidrati possa causare sintomi intestinali, la dieta Low-

FODMAP è stata impiegata con successo in patologie nelle quali è stata dimostrata disbiosi o sovracrescita del microbiota intestinale (SIBO). Studi osservazionali hanno dimostrato che pazienti affetti da malattia di Crohn e colite ulcerosa si sono giovati della dieta Low-FODMAP. Attualmente diverse autorevoli istituzioni, quali il NICE e la *British Dietetic Association*, consigliano la dieta Low-FODMAP, sotto controllo di un nutrizionista esperto, nella terapia dei pazienti affetti da IBS e che non rispondono a un primo intervento dietetico basato

su consigli alimentari generali. Ogni piano terapeutico per i pazienti con IBS dovrebbe prevedere, come punto di partenza, un regime dietetico che, oltre a tenere conto delle buone norme alimentari generali, sia a basso contenuto di FODMAP. La dieta Low-FODMAP non va considerata una dieta di esclusione ma di *sostituzione* dei cibi ad alto con quelli a basso contenuto di FODMAP.

Consigli pratici

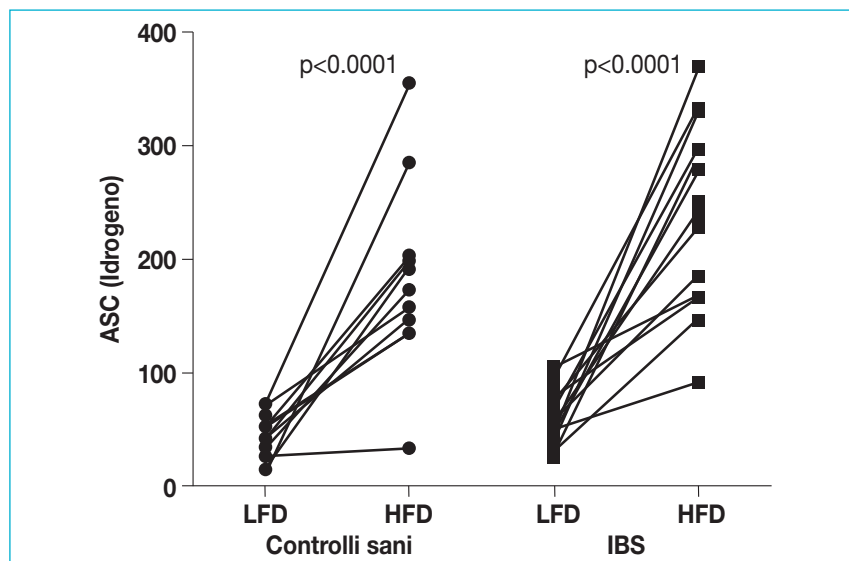
Particolare attenzione va posta nel mantenere i valori nutrizionali e il contenuto in fibre e calcio. È interessante rilevare che molti pazienti con IBS, nell'intento di migliorare i sintomi, tentano da soli delle modifiche dietetiche e quando giungono all'osservazione del medico stanno già seguendo diete che però si rivelano sbilanciate con riduzione dei carboidrati e delle fibre ed eccesso di lipidi e proteine. Per questo è consigliabile prescrivere la dieta Low-FODMAP sotto controllo di personale esperto nella gestione dietetica.

Solitamente la dieta Low-FODMAP prevede *tre fasi*, di cui la prima prevede una forte riduzione dei FODMAP della durata di 3-6 settimane. In questa fase il miglioramento sintomatologico è tanto più rapido e pronunciato quanto maggiore è la riduzione dei FODMAP rispetto alla dieta abituale. Nella seconda fase, di durata variabile, vengono reintrodotti progressivamente singoli alimenti contenenti FODMAP, una o più volte alla settimana, per testare la soglia di tolleranza del paziente. In questa fase, sempre con la guida di un esperto, si potranno verificare i tipi e le quantità settimanali di cibo tollerati senza che il paziente avverta disturbi e servirà come riferimento per impostare la terza fase della dieta che il paziente potrà gestire successivamente in maniera autonoma.

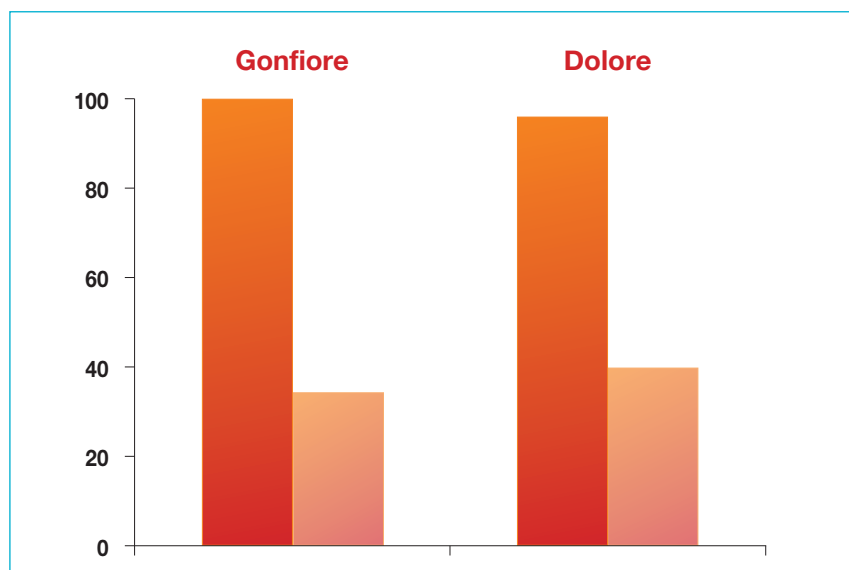
Per ottimizzare la risposta sintomatologica e la compliance del paziente, prima di iniziare una dieta Low-FODMAP, è consigliabile valutare sempre la dieta abituale, possibilmente facendo riportare al paziente per un breve periodo un diario alimentare, sulla base del quale personalizzare le prescrizioni dietetiche in modo da alterare il meno possibile le abitudini consolidate e le preferenze.

FIGURA 2.

Grado di fermentazione intestinale, espressa come quantità di idrogeno espirato, dopo ingestione di dieta a basso (LFD) e alto (HFD) contenuto di FODMAP in soggetti sani di controllo a sinistra e in pazienti affetti da IBS destra. La quantità di idrogeno espirato aumenta in tutti e due i gruppi dopo dieta ad alto contenuto di FODMAP ma non è significativamente differente tra i due gruppi. L'unica differenza tra i due gruppi è che solo i pazienti con IBS avvertono sintomi intestinali dopo dieta FODMAP.

**FIGURA 3.**

Pazienti (%) che riferiscono gonfiore e dolore addominale prima e dopo 16 mesi di dieta Low-FODMAP.



Le critiche spesso rivolte alla dieta Low-FODMAP sono il rischio di una bassa compliance e di abbandono precoce della dieta, di essere sbilanciata e di alterare negativamente il microbiota intestinale. Studi a lungo termine hanno dimostra-

to che la dieta Low-FODMAP può essere mantenuta con beneficio e soddisfazione dei pazienti per oltre un anno. Una dieta ben impostata garantisce la varietà e la palatabilità del regime dietetico e un corretto apporto nutrizionale e di fibre. È stato

anche dimostrato che diete ben equilibrate non modificano negativamente il microbiota intestinale. L'utilizzo della dieta Low-FODMAP si è esteso dalla terapia dell'IBS a tutte le condizioni nelle quali i sintomi vengono sostenuti da una eccessiva fermentazione intestinale come la malattia di Crohn del tenue, la iperproliferazione batterica del tenue (SIBO) e la distensione addominale funzionale.

La comprensione dei principi su cui è impostata la dieta e il gradimento da parte del paziente determinano il successo di una dieta che deve essere anche facile da preparare, varia e non eccessivamente restrittiva. Limitarsi al consiglio generico di seguire la dieta Low-FODMAP, fornendo la lista degli alimenti al paziente si conclude spesso con un fallimento e, non raramente, in una dieta sbilanciata con effetti peggiorativi dello stato nutrizionale e sintomatologico del paziente. La dieta Low-FODMAP, come indicato anche da linee guida internazionali, va preparata tenendo conto sia delle necessità nutrizionali, sia del quantitativo di FODMAP, della dieta abituale del paziente e del tipo e della gravità dei disturbi. La migliore accettabilità si ottiene mantenendo quanto più possibile gli alimenti a basso contenuto di FODMAP già abitualmente assunti dal paziente. Speciali attenzioni dietetiche andranno poste nei soggetti che di per sé richiedono regimi alimentari particolari (diabetici, celiaci, vegetariani, vegani). In conclusione, la dieta Low-FODMAP è indicata per pazienti con sindrome dell'intestino Irritabile, gonfiore cronico o altre condizioni predisponenti ai disturbi da fermentazione intestinale. I sanitari possono apprendere i principi in modo da fare prescrizioni corrette, ma in caso di necessità è anche possibile ottenere diete Low-FODMAP personalizzate on line consultando il sito www.ciboedisturbiaddominali.it.

Bibliografia di riferimento

Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, et al. *Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: a meta-analysis*. *Nutrients* 2017;9(9). pii: E940. doi: 10.3390/nu9090940.

Corazziari ES. *La dieta Low FODMAP per sgonfiare la pancia*. Mondadori 2016.

de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. *The low FODMAP diet improves gastrointesti-*

nal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013;67:895-903.

Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet Low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.

Ledochowski M, Widner B, Bair H, et al. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1048-52.

Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A

comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:897-906.

McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. *British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update)*. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-75.

Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS. et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1366-73.

Piacentino D, Rossi S, Alvino V, et al. *La dieta*

a basso contenuto di FODMAP. *Terapia mirata nella Sindrome dell'Intestino Irritabile*. In: Proceedings "Approccio al paziente con disturbi cronici gastrointestinali". Roma 18-20 settembre 2014, pp. 7-20.

Piacentino D, Rossi S, Alvino, et al. *Low FODMAP diet in irritable bowel syndrome patients offers more benefit than a low FODMAP gluten free diet in the medium and long term. Results from a double blind randomized clinical study and follow up*. *Gastroenterology* 2015;148:4.

La dieta Low-FODMAP personalizzata on line
www.ciboedisturbiaddominali.it

Epigenomica: un “nuovo codice” oltre la sequenza di basi

Martina Collotta

Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS, Candiolo, Torino

Eccoci alla terza puntata del nostro viaggio nel mondo delle scienze “omiche”. In questo numero vedremo come oltre la sequenza di basi del DNA, esiste un “altro codice”, quello epigenetico, che è responsabile della regolazione dell’espressione dei geni e sta alla base dei fisiologici processi di differenziazione cellulare e di molte patologie multifattoriali, come quelle cardiovascolari. Daremo dunque uno sguardo ai meccanismi molecolari dell’epigenetica, per poter comprendere la patogenesi di alcune malattie e la diversa risposta ai farmaci, permettendo così al clinico di cogliere l’utilità delle scoperte della ricerca scientifica in questo campo.

Un solo genoma, diverse cellule: epigenetica della differenziazione cellulare

Nelle precedenti “puntate” di questa rubrica abbiamo visto come l’ereditarietà dell’informazione genetica contenuta nel nostro DNA sia stata studiata a lungo nel corso degli ultimi 60 anni, fino al culmine del *Progetto Genoma Umano*. Frutto del progetto è stato non solo il sequenziamento e la mappatura dei geni umani, ma anche una prima iniziale comprensione del loro funzionamento a livello molecolare.

Sappiamo, infatti, che il genoma è condiviso da tutte le cellule di uno stesso organismo, ad esempio, di quello umano. È evidente, tuttavia, che esistono tipi cellulari molto diversi, generati da un processo di *differenziazione e specializzazione* necessario a far fronte alle funzioni superiori. Ma come può un determinato tipo cellulare, per esempio una cellula muscolare, “sapere” di essere diversa e dunque “comportarsi” diversamente da un altro tipo cellulare, per esempio un neurone, se tutte le cellule contengono il medesimo genoma?

Una parte della differenziazione cellulare viene controllata da *fattori di trascrizione*, proteine in grado di attivare la trascrizione di alcuni geni lasciando altri silenti, ma questo non spiega come la cellula possa “ricordare” di dover dare origine ad altre cellule unicamente dello stesso tipo quando

essa si riproduce: ciò che viene ereditato è il genoma, identico per tutte le cellule, non i fattori di trascrizione specifici! Sembra paradossale: un medesimo genoma, diversi “risultati”, ovvero diversi *fenotipi* corrispondenti a diversi tipi cellulari.

È la *regolazione dell’espressione genica* che permette tutto questo, e i meccanismi molecolari che intervengono a livello epigenetico ne sono i principali protagonisti. Dello studio di essi si occupa l’*epigenetica* che, per rispondere alla domanda precedente, è responsabile tra le altre cose, di meccanismi molecolari in grado di mantenere l’identità e la funzione cellulare specifica delle diverse linee cellulari dell’organismo.

L’estensione omica dell’epigenetica, è l’*epigenomica*, che guarda all’intero genoma dell’organismo o della cellula con le sue modificazioni a livello epigenetico.

Epigenetica: una definizione difficile

Il termine *epigenetica* non è facilmente definibile, poiché viene riferito a una molteplicità di fenomeni biologici, generando una certa confusione.

Nel 1942 (pensiamo allora a quanto poco si sapesse dei geni!), il biologo Conrad Waddington, fu il primo a utilizzare il termine in riferimento ad una *“branca della biologia che studia le interazioni causali tra i geni e i loro prodotti, al fine di determinare*

il fenotipo”. Senza dubbio, agli occhi di un moderno biologo molecolare questa definizione appare quanto mai ampia!

Attualmente, infatti, la definizione di epigenetica più ampiamente condivisa è quella di *“studio dei cambiamenti della funzione genica che sono mitoticamente o meioticamente ereditabili e che non implicano un cambiamento della sequenza del DNA”*.

Vediamo ora di chiarirne il significato.

A prima vista questa definizione sembra contrastare tutto quanto sostenuto dai tradizionali principi della genetica che affermano che sono i *geni*, le sequenze di basi del DNA, a essere ereditati. Qui, invece, si dice che a essere ereditati sono i *cambiamenti della funzione genica*: i geni, cioè, rimangono gli stessi, ma si eredita (attraverso i processi di mitosi o meiosi) una loro diversa *espressione* e, dunque, *funzione*. I geni non espressi sono silenziati, sono non funzionali e hanno un assetto epigenetico diverso rispetto a quelli attivamente trascritti e, dunque, funzionali.

Da notare che, quando si parla di epigenetica, non possiamo parlare di *mutazione* quando riscontriamo una variazione rispetto ad un riferimento, ma di *alterazione*: le mutazioni, infatti, riguardano la sequenza di basi del DNA, mentre quando ci spostiamo nel campo dell’epigenetica dobbiamo parlare di alterazioni.

Anche quest’ultima definizione, tuttavia, è un *“work in progress”*: anche le sequenze

non codificanti del DNA, infatti, sono soggette a meccanismi di regolazione di tipo epigenetico, non solo i geni (sequenze di DNA codificanti proteine)!

I marker epigenetici

Il termine epigenetica ci suggerisce qualcosa che è al di là del tradizionale studio della genetica, una sorta di controllo addizionale o esterno, che non origina direttamente dalla sequenza nucleotidica del DNA, e che permette la regolazione della funzione dei geni.

Tale controllo può essere ottenuto attraverso svariati meccanismi (Fig. 1) che, in linea generale, includono modificazioni semi-reversibili delle basi azotate o delle proteine con cui il DNA è associato nel nucleo cellulare.

Principali meccanismi di regolazione epigenetica

Metilazione del DNA

Consiste nell'aggiunta di un *gruppo metil-*

le al carbonio 5 della citosina a dare la *5-metilcitosina*, una base azotata modificata, che conserva la caratteristica di appaiarsi con la guanina, complementare alla citosina non metilata.

In generale, il significato della metilazione delle citosine dei promotori dei geni è quello di *silenziarli*, inibendo la trascrizione. Concordemente a questo, la metilazione del DNA è maggiormente presente nelle zone di cromatina condensata (*eterocromatina*), normalmente non trascritta.

Modificazioni delle code istoniche

Gli *istoni*, proteine basiche che, in ottameri, costituiscono i *nucleosomi* attorno ai quali il DNA è avvolto, possiedono delle *code* che protrudono oltre la struttura globulare del nucleosoma.

Modificazioni come l'*acetilazione* e la *metilazione* delle code, in residui amminoacidici specifici di specifici istoni, hanno significato attivante o inibente la trascrizione, secondo un vero e proprio *codice istonico* che non è ancora del tutto compreso (Fig. 2).

Modificazioni della struttura della cromatina

Nel nucleo delle cellule in interfase il DNA è assemblato insieme a proteine in *cromatina*, forma in cui gli acidi nucleici si trovano nelle cellule.

La cromatina può essere più o meno "compatta" e, dunque, rispettivamente meno o più accessibile ai fattori di trascrizione e agli enzimi necessari per trascrivere il DNA in RNA (Fig. 3).

I geni attivamente trascritti si trovano generalmente in zone di cromatina *aperta* (*euromatina*), con il DNA meno strettamente avvolto intorno alle proteine strutturali; i geni che devono restare silenti, invece, si trovano in zone di cromatina *chiusa*, più "compatta" (*eterocromatina*).

Proteine e sistemi molecolari specifici si occupano di modificare lo *stato della cromatina*, spostando, rimuovendo o aggiungendo i nucleosomi, le unità fondamentali della cromatina costituite da ottameri istonici e intorno a cui la molecola di DNA è avvolta.

Altri meccanismi

Gli istoni esistono in diverse *isoforme*; la presenza di determinate isoforme correla con stati di attivazione della trascrizione e apertura della cromatina o, al contrario, con zone di cromatina chiusa trascrizionalmente silenti. Gli *RNA non codificanti*, come alcuni *long non-coding RNA*, possono associarsi alle zone di eterocromatina, come accade, ad esempio, in uno dei due cromosomi X che viene inattivato nelle femmine.

L'importanza dell'epigenetica

La conoscenza dei meccanismi di controllo della funzione genica potrebbe sembrare unicamente di interesse dei biologi, un insieme di astrusi meccanismi molecolari senza effettive ricadute pratiche. Eppure, basta citare un argomento ben noto anche ai profani, per renderci conto del contrario: gli *effetti degli stili di vita sulla nostra salute*. Al clinico, ovviamente, questo interessa ancora di più!

Come è possibile che le nostre abitudini arrivino a influenzare il funzionamento dei nostri geni?

Citiamo un esempio storico.

Nel 1944 ci fu una carestia nei Paesi Bassi

FIGURA 1.

Meccanismi di regolazione epigenetica.

Metilazione del DNA, modificazioni delle code istoniche e dello stato della cromatina, sono i principali meccanismi di regolazione dell'espressione genica che avvengono a livello epigenetico.

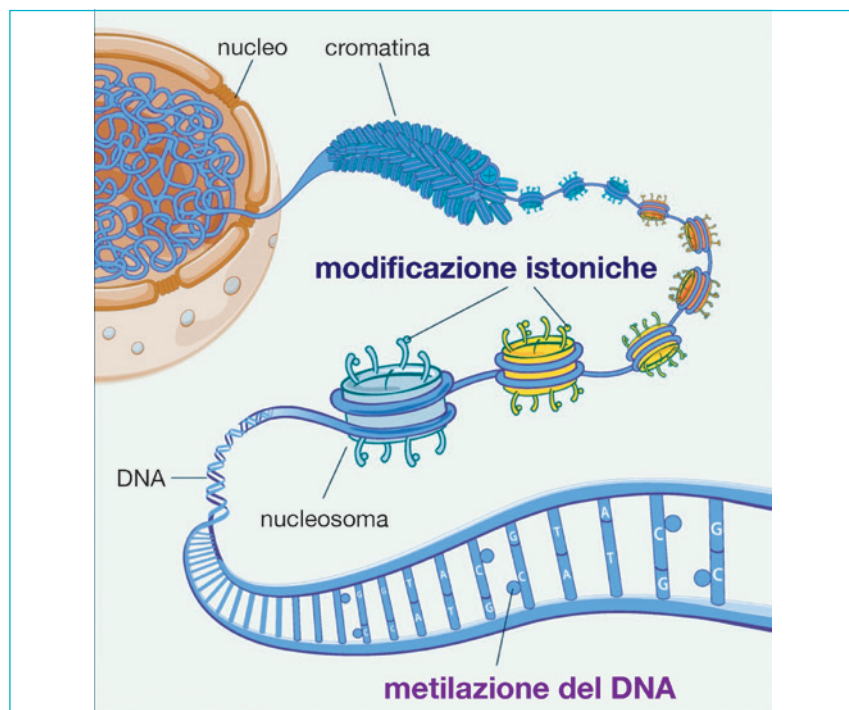


FIGURA 2.

Modificazioni istoniche e stati della cromatina.

L'eucromatina, la cromatina aperta e attivamente trascritta, è associata ad acetilazione delle code istoniche, mentre la metilazione delle stesse è associata alla cromatina chiusa o eterocromatina, non trascritta. Questa è solo una regola generale, esistono infatti molte altre specifiche modificazioni di specifici residui amminoacidici delle code istoniche con significato di attivare o impedire la trascrizione. Questo ci permette di comprendere come tali modificazioni abbiano un impatto sia funzionale che strutturale sul DNA “impacchettato” nei cromosomi. Da notare nella figura la vicinanza o meno dei nucleosomi (rappresentati come cilindri intorno a cui è avvolto il DNA) che indica lo stato di apertura o chiusura della cromatina.

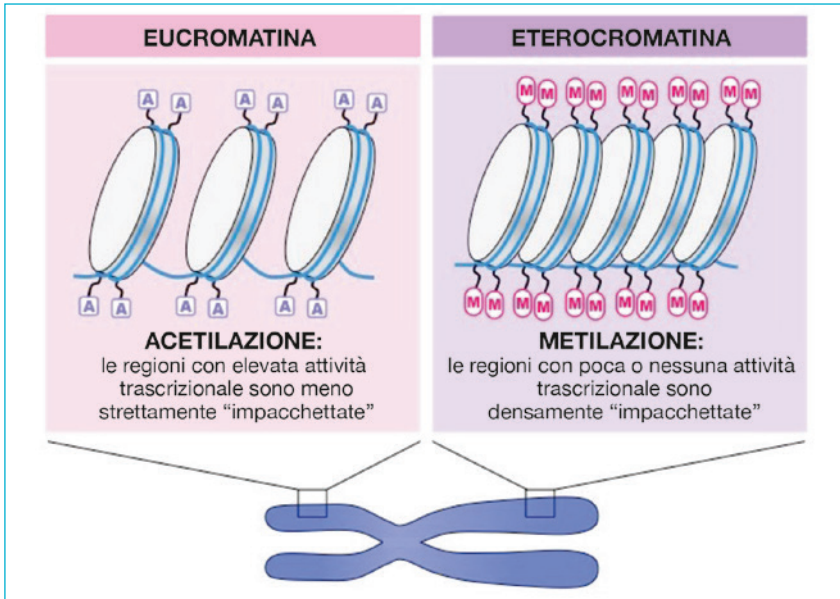
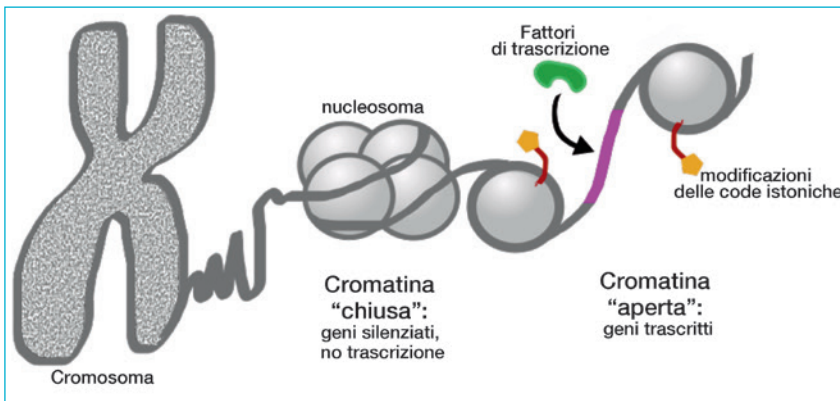


FIGURA 3.

Accessibilità del DNA.

La trascrizione di un gene può avvenire solo quando il DNA è “accessibile” ai fattori di trascrizione e agli enzimi come la RNA polimerasi. Le zone di cromatina “chiusa” non sono accessibili, il DNA è strettamente avvolto intorno agli istoni che formano i nucleosomi, la trascrizione non può iniziare. Nelle zone di cromatina “aperta”, il DNA è accessibile all'apparato trascrizionale perché avvolto più lassamente intorno al core istonico del nucleosoma, e i geni possono essere attivamente trascritti.



dovuta sia al gelido inverno sia al blocco dei rifornimenti di cibo da parte della Germania nazista. Il fatto storico, documentato, rivela che i figli di donne che erano state gravide

durante il periodo della carestia, mostravano una maggiore incidenza di patologie come il diabete, le malattie cardiovascolari, l'obesità e la schizofrenia. Più sorprenden-

temente, anche i nipoti di queste donne avevano una simile suscettibilità a tali malattie. Tutto questo sembra suggerire che la dieta della madre (e della nonna perfino!) possa influenzare la salute di diverse generazioni a seguire, suggerendo che il suo “adattamento” all'ambiente, scarso di cibo, abbia prodotto un tratto ereditabile.

Verrebbe spontaneo pensare che la malnutrizione materna, avesse danneggiato in qualche modo i geni del feto, causando mutazioni nel DNA in grado di dare i loro effetti solo più tardi nello sviluppo o nella vita adulta. In realtà, le evidenze più recenti, hanno rivelato una correlazione tra i *marker epigenetici* (in particolare la metilazione del DNA) legati al gene del fattore di crescita insulino-dipendente IGF2 e l'indice di massa corporea della madre, con ipometilazione di IGF2 presente nei figli delle madri malnutrite, fino a 60 anni dopo la loro nascita negli anni 1944-1945.

Vediamo ora un altro esempio.

Solo il 10% dei *tumori del seno* che mostrano una familiarità elevata sono riconducibili a mutazioni genetiche note: ci si aspetterebbe una percentuale molto più elevata nel caso del solo meccanismo di mutazione della sequenza nucleotidica! Nei ratti è stato dimostrato che la familiarità per tumore al seno, può essere causata anche dall'esposizione della madre gravida a una dieta ricca di grassi o a determinati agenti chimici (ad esempio l'etinilestradiolo); effetto che permane nella seconda e terza generazione.

Numerose sono le patologie che mostrano di avere una base epigenetica (vedi *Epigenetica e patologia*). Anche se non conosciamo con esattezza i meccanismi attraverso cui la dieta, l'esposizione ad agenti chimici o fattori non noti, possano alterare i meccanismi di regolazione epigenetici, è evidente che una loro migliore conoscenza permetterebbe di *prevenire* l'accumulo di cambiamenti dannosi e, di conseguenza, di *ridurre* il rischio di insorgenza di patologie, indipendentemente dalle esposizioni ambientali.

Non solo, ma il particolare pattern di modificazioni epigenetiche rilevato, potrebbe indirizzare verso una *terapia personalizzata*, influenzando la risposta a determinati farmaci (l'espressione della metiltransferasi MGMT, enzima responsabile della riparazio-

ne dei danni indotti al DNA da agenti alchilanti, in pazienti con glioma, è predittiva della risposta alla terapia con carmustina e temozolomide: se il promotore del gene codificante la MGMT è ipermetilato e il gene è conseguentemente ipoespresso, la capacità di riparare i danni indotti da alchilanti diminuisce, con conseguente sensibilità a questi chemioterapici).

Epigenetica e patologia

Malattie correlate all'imprinting

Per *imprinting genomico* si intende l'espressione monoallelica genitore-specifica che avviene per alcuni particolari geni dell'organismo umano. In generale, infatti, l'espressione genica è *biallelica* (allele materno e paterno sono entrambi espressi, ovvero i geni sono trascritti a partire da entrambi i cromosomi), tuttavia alcuni geni come l'IGF2 (*insulin-like growth factor*, fattore di crescita insulino-simile) sul cromosoma 15, hanno espressione uniparentale; nel caso dell'IGF2, paterna (imprinting paterno).

Il silenziamento genico che avviene nell'imprinting è solitamente mediato da *metilazione del DNA*.

L'importanza del fenomeno appare evidente quando si guarda alla patologia. Nel caso di una delezione del cromosoma 15 di origine paterno o di *disomia uniparentale* materna del medesimo cromosoma (duplice copia del cromosoma materno), si ha la sindrome di Prader Willi; nel caso di disomia uniparentale paterna si ha la sindrome di Angelman.

Malattie cardiovascolari

Arteriosclerosi e ipertensione arteriosa sono solo due tra le patologie cardiovascolari che hanno un'etiologia dovuta almeno in parte a meccanismi di tipo epigenetico.

Come riferito nell'esempio storico della carestia olandese del 1944, i figli di madri che erano state gravide durante il tempo della carestia, mostrano ipometilazione di IGF2 e una maggiore incidenza di patologie cardiovascolari. Questo è stato provato attraverso esperimenti con ratti in regime ipoproteico: le generazioni nate da essi, mostrano variazioni nella metilazione di specifici geni correlati a patologie cardiovascolari, insulino-resistenza, ipertensione e obesità, oltre che in geni la cui normale

funzione è correlata al metabolismo dei lipidi e degli acidi grassi nel fegato.

L'inappropriata proliferazione delle cellule muscolari lisce della placca arteriosclerotica, è correlata a ipermetilazione del promotore del gene del *recettore degli estrogeni di tipo α* .

Interessante sottolineare come *omocisteina*, *acido folico*, *vitamine B12 e B6*, fattori i cui livelli alterati predispongono all'insorgenza di aterosclerosi, siano tutti più o meno strettamente coinvolti con il metabolismo del monocarbonio attraverso cui avviene la metilazione del DNA e delle proteine.

Diabete

In modelli animali di retinopatia diabetica sono state rilevate modificazioni epigenetiche del *fattore nucleare KB* (NFKB), notoriamente coinvolto nei processi di infiammazione anche vascolare.

Modificazioni epigenetiche del locus *Pdx1* (codificante il fattore di trascrizione essenziale delle cellule beta pancreatiche), come alterazioni nell'acetilazione e nella metilazione degli istoni, sono state associate a diabete di tipo II.

Malattie renali

Così come per i pazienti con malattie cardiovascolari, anche i pazienti con malattia renale cronica o *end-stage*, presentano elevati livelli di *S-adenosilomocisteina* che, come abbiamo detto, è coinvolta nei processi biochimici di metilazione.

La microangiopatia renale è in parte dovuta ad alterazioni della regolazione epigenetica di alcune sub-unità dell'enzima *NADPH ossidasi*.

Malattie neurodegenerative

A partire dalle osservazioni che modificazioni epigenetiche sono fisiologicamente coinvolte in *memoria e apprendimento*, sono stati condotti studi in modelli animali di *decadimento cognitivo* legato all'età e in pazienti con *Alzheimer*.

Nei primi sono state rilevate variazioni nei pattern di acetilazione degli istoni nei neuroni dell'ippocampo, nei secondi è stata constatata una ridotta metilazione del promotore dell'APP (*amyloid precursor protein*) con conseguente aumento della trascrizione, all'origine dell'aumento eccessivo e dell'accumulo della proteina, noto fattore

patogenetico della malattia di Alzheimer; lo stesso accade nel promotore del gene codificante per la *Tau*, anch'essa proteina coinvolta nella formazione degli aggregati di neurofibrille con ruolo patogenetico.

Nel *Parkinson* avviene una simile ipometilazione del promotore del gene dell' *α -sinucleina* che, a sua volta, implica una alterazione dell'acetilazione degli istoni; il trattamento con levodopa, ripristina il normale pattern di acetilazione istonica.

Malattie psichiatriche

In soggetti affetti da *disturbo bipolare*, alcuni studi ipotizzano un'etiologia simile a quella delle malattie legate ad un alterato imprinting, data la trasmissione prevalentemente in linea materna; negli stessi soggetti il trattamento con *valproato* induce modificazioni epigenetiche responsabili del miglioramento del quadro clinico.

In pazienti con *depressione maggiore*, particolarmente se con storia di abusi nell'infanzia, mostrano un'alterazione del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisario con conseguente innalzamento dei livelli di cortisolo, che sembra essere originato dalla deregolazione dell'asse a livello dei meccanismi di controllo epigenetici, indotti dallo stress.

Cancro

L'ipermetilazione dei promotori dei *geni oncosoppressori* con conseguente inibizione della loro trascrizione o l'ipometilazione dei promotori degli *oncogeni* con aumentata trascrizione, sono solo due tra i possibili meccanismi di tumorigenesi legata a modificazioni epigenetiche.

L'esempio più noto è quello delle *patologie oncoematologiche*: ad esempio la risposta alla terapia con azacitidina o decitabina nella cura delle sindromi mielodisplastiche o leucemiche, dipende dall'inibizione degli enzimi di metilazione indotta da questi chemioterapici, poiché il 95% dei pazienti presenta un quadro di ipermetilazione del DNA.

Bibliografia di riferimento

- Armstrong L. *Epigenetics*. Garland Science 2014.
 Hesman Saey T. *From great grandma to you*. Science News 2013.
 Hackett JA. *Beyond DNA: programming and inheritance of parental methylomes*. Cell 2013.
 Thayer ZM. *Biological memories of past environments: epigenetic pathways to health disparities*. Epigenetics 2011.

La professione di genere

a cura di Martina Musto, Gabriella Pesolillo, Antonio Votino

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, SIMG

Le donne medico rappresentano una quota significativa all'interno del Sistema Sanitario e con il passare del tempo il loro numero è destinato a crescere. Tra le generazioni più giovani la percentuale femminile è costantemente superiore a quella maschile; nonostante una lieve flessione delle nuove iscritte (dati ENPAM), la percentuale di "camici rosa" è da tempo attorno al 60 per cento. A che si deve questo sorpasso? A una migliore attitudine tra i banchi di scuola? O al fatto che la professione medica, un tempo appannaggio del sesso maschile, abbia perso il suo antico prestigio, perdendo attrattiva tra gli uomini che hanno quindi sgomberato il campo lasciandolo libero alla "occupazione" femminile? In effetti alcuni ambiti della professione risultano ancora, se non preclusi, quantomeno ostici e poco accoglienti nei confronti delle donne, pensiamo al difficile accesso a ruoli dirigenziali.

È opinione comune che, per le donne, carriera e famiglia siano due mondi raramente conciliabili e che il prezzo di questa scelta ricada sempre unicamente su di loro, sia questo prezzo la rinuncia ad essere madri o, di contro, la rinuncia all'autonomia economica e alla soddisfazione professionale o, infine, la rinuncia a qualsiasi spazio personale in quei casi in cui in qualche modo riescano a barcamenarsi tra lavoro e famiglia.

La realtà è che in un contesto professionale modellato sulla dominanza maschile, anche a livello organizzativo, nessuno è disposto a condividere una parte di questo peso, cosicché la quotidianità di una donna medico è caratterizzata dalla costante ricerca di equilibrio tra attività lavorativa e carichi familiari, aspettative personali e collettive, progetti e doveri.

Per le colleghe che operano nelle Cure Primarie la condizione è, se vogliamo, ancora più complessa. Soprassediamo sulla scarsa tutela della maternità (sia per le giovani colleghe in formazione che su quelle già in convenzione), mentre è d'obbligo denunciare le condizioni di assenza di sicurezza in cui operano molte colleghe di continuità assistenziale (e che prezzo stanno pagando le vittime dei numerosi casi di violenza, anche recente?). Anche in ambulatorio sono costrette a faticare di più per superare i pregiudizi dei pazienti (e ahimè persino delle pazienti!), non sempre disposti a dare subito fiducia a un medico donna, soprattutto se giovane.

Eppure le donne dovrebbero essere considerate un valore aggiunto per il futuro della nostra categoria, rappresentano il grosso delle nuove generazioni, sono le nuove risorse intellettuali, le intelligenze più fresche a disposizione del sistema. Tradizionalmente gli viene riconosciuto

un approccio più emotivo nel lavoro, una maggiore empatia ed una naturale propensione all'ascolto ed alla sfera relazionale. La loro validità però non è legata solo a queste caratteristiche intrinseche, il motivo principale resta la bravura. Uno studio osservazionale realizzato all'*Harvard Medical School* di Boston e pubblicato sul *Journal of American Medical Association* nel dicembre 2016 dimostrò che i pazienti presi in carico da donne medico sono curati meglio. Ragione di questo maggiore successo clinico: un più assiduo utilizzo delle evidenze scientifiche, un'adesione più scrupolosa alle linee guida, la prescrizione di più interventi preventivi ed una formazione più recente.

Una competizione fra uomini e donne non ha nessuna utilità ai fini di una crescita professionale e del miglioramento dei processi di cura, neppure evidenziarne le differenze, che non sono attribuibili al solo genere. Molto più utile l'integrazione, la collaborazione, la messa in comune dei diversi punti di vista. In fondo anche quelle caratteristiche che possono sembrare innate possono essere apprese e usate dagli uomini, lo hanno dimostrato le donne con l'ingresso in occupazioni un tempo prerogativa maschile.

Le cause di fratture nel paziente anziano fragile

Andiamo oltre l'osteoporosi

Adriana Di Gregorio

SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Catania

Causes of fracture in the elderly fragile patient. Let's go beyond osteoporosis

Summary. The elderly person should no longer be evaluated only in terms of illness and/or self-sufficiency, but also in the context of a more complex condition called frailty. Falls, with consequent fractures, in the frail elderly are one of the primary problems of public health and expenditure. They are caused by a group of conditions linked to intrinsic and extrinsic factors.

Balance and gait disorders are among the most common causes of age-related fall and are correlated to impaired motor skills, muscular dystrophy and weakness due to reflexes reduction, increased postural oscillations and presence of visual disturbances. Sarcopenia, also associated with risk of falls, involves a reduction both in muscle strength and the ability to maintain balance.

Vitamin D deficiency, besides favoring the onset of osteoporosis, is also one of the causes of proximal myopathy. In the elderly, it is due to reduced exposure to sunlight, skin aging and malnutrition. Among extrinsic factors of fall at home are: the lack of stairs handrail, slippery floors, poor lighting, unstable furniture, presence of obstacles. Even the intake of multiple drugs (anxiolytics, diuretics, laxatives ...) may cause falls, probably because it involves improper use, adverse reactions and drug interactions.

In this pilot project is reported a small series, collected in the studies of 3 General Practitioners of the province of Catania, in order to evaluate fracture events recorded in the last 2 years. Of a population of 4583 patients, 1169 were those aged >65 years with the greatest risk of death: 477 (41%) male and 692 (59%) female. The prevalence and type of fractures and the relationship with serum calcium and vitamin D values were evaluated. In study population 84 (7.2%) patients reported at least one post-fall fragility fracture in the last 2 years, of which 27 (32%) men and 57 (68%) women. In the male sex rib fractures were the most frequent (38%), followed by vertebral fractures (22%); 14% reported a humeral fracture, whereas femoral and wrist fractures involved 11% of patients. In female population, femoral fractures were confirmed as the most frequent (32%), followed by wrist fractures (21%); 19% reported vertebral fractures, 16% humeral fractures, 10.5% rib fractures. In conclusion, based on the data in our possession, in patients aged >65 years, costal fractures were more frequent in males and femoral fractures in females. Calcium serum levels were normal in both sexes, whereas average Vitamin D levels were 21 ng/ml and 26 ng/ml, respectively, showing that in both sexes there was a condition of insufficiency (10-30 ng/ml). The management strategy of General Practitioner can be summarized in 4 points: 1. prevention of eating disorders and promotion of a healthy lifestyle; 2. increase in bone density; 3. limit the risk of falling into the frail elderly; 4. limit the critical consequences of falls. Therefore the elderly person at risk of falling must be known, reported, evaluated and treated. Thanks to the careful work of the general practitioner, fracture events in the frail patient, as well as hospitalization and mortality resulting from it, could be reduced.

Introduzione

Nei paesi industrializzati si è registrato nell'ultimo decennio un aumento della popolazione anziana, con una media di 80 anni di età, che, secondo i dati della *World Health Organization*, nel 2050 raggiungerà almeno i 2 miliardi di persone.

L'Italia è in Europa al secondo posto dopo la Germania per il numero di anziani e, secondo infatti i dati dell'Istat del 2007, circa il 19,9% della popolazione totale ha più di 65 anni.

L'aumento dell'età media della popolazione ha fatto in modo che il paziente anziano avesse sempre più la necessità di una maggiore attenzione da parte del medico di medicina generale (MMG).

Ma la persona anziana, che ha bisogno dei

servizi di cura e assistenza, non è più valutabile solo in termini di malattia e/o perdita delle funzioni (non autosufficienza); è infatti necessario affrontare le caratteristiche di una condizione più complessa definita *fragilità*.

La fragilità, come sappiamo per definizione, è uno stato biologico età-dipendente caratterizzato da una sempre minore capacità di adattamento dell'organismo all'ambiente (*omeostenosi*), secondario al declino cumulativo di più sistemi fisiologici e correlato a pluripatologie, disabilità, rischio di istituzionalizzazione e mortalità (Fig. 1).

Nei Quaderni della Salute del Ministero della Sanità secondo il *Cardiovascular Health Study* (CHS) la fragilità dell'anziano viene valutata utilizzando l'indice Phenotype Frailty Index (PFI).

Vengono presi in considerazione cinque indicatori:

- 1) forza (handgrip) nel quintile inferiore;
- 2) velocità del cammino nel quintile inferiore;
- 3) perdita di peso non intenzionale > 4,5 kg nell'ultimo anno;
- 4) facile esauribilità;
- 5) livello di attività fisica nel quartile inferiore.

Secondo queste variabili il soggetto anziano viene definito:

- fragile se presenti da 3 o più componenti;
- intermedio (pre-fragile) se presenti 1 o 2 componenti;
- non fragile (robusto) se non è presente nessuna delle componenti.

FIGURA 1.
Conseguenze della fragilità.



Fragilità e cadute

È stato dimostrato come la fragilità si associ a un aumentato rischio di outcome negativi come cadute, delirium, disabilità, istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte. Le cadute possono essere classificate come:

- accidentali: quando la persona cade involontariamente;
- fisiologiche imprevedibili: quando sono determinate da condizioni non prevedibili fino al momento della caduta;
- fisiologiche prevedibili: quando avvengono nei soggetti esposti a fattori identificabili.

L'importanza clinica delle cadute nell'anziano fragile è quella di essere uno dei problemi primari di sanità e di spesa pubblica. La frequenza delle cadute aumenta con l'aumentare dell'età, la prevalenza è superiore nel sesso maschile fino ai 75 anni, quando la situazione si capovolge interessando maggiormente il sesso femminile. Le cadute sono la prima causa di infortuni tra i soggetti di età superiore ai 65 anni.

Circa il 30% dei soggetti viventi a domicilio riporta almeno una caduta all'anno e tale percentuale sale al 50% considerando i soggetti ultraottantenni e gli istituzionalizzati.

Inoltre il 50% dei pazienti solitamente riporta cadute multiple.

A seguito di una caduta il 60% dei pazienti riporta una ridotta mobilità, il 25% rimane funzionalmente più dipendente; il 40% di quelli che si recano in PS vengono ricove-

rati e almeno il 95% delle fratture di femore sono dovute a cadute¹.

Si registrano circa 40.000 morti in seguito a cadute tra gli anziani nelle regioni della EU; il 50% degli ultrasettantacinquenni che viene ricoverato per caduta muore entro 1 anno dall'evento.

Le lesioni non intenzionali sono la sesta causa di morte in Italia negli over settantacinquenni².

Negli uomini le lesioni che portano al decesso sono prevalentemente il trauma cranico (29%) e la frattura degli arti inferiori (28%), nelle donne la causa prevalente di morte è rappresentata dalla sola frattura degli arti inferiori (68%).

Si può dunque affermare che le cadute che hanno come conseguenza le fratture nell'anziano fragile sono causate da un insieme di condizioni legate a fattori intrinseci ed estrinseci, noi ne abbiamo prese in considerazione alcune diverse dall'osteoporosi.

Disturbi dell'equilibrio e della marcia

I disturbi dell'equilibrio e della marcia sono tra le cause di caduta età correlate più comuni.

Con l'avanzare dell'età si assiste a una marcata modificazione delle capacità motorie, che si manifesta con una maggiore difficoltà al mantenimento dell'equilibrio e con un rallentamento della fluidità dei movimenti. Tutto questo è dovuto a un deterioramento, spesso fisiologico, di più sistemi anatomici

quali: il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso periferico, le strutture tendinee, muscoloscheletriche e articolari³.

Il paziente anziano avrà dunque una ridotta capacità di adattamento al modificarsi degli obiettivi e dei supporti, associata a una ridotta capacità di percepire il disequilibrio e i limiti di stabilità.

La presenza inoltre di dismetria e debolezza muscolare in correlazione alla riduzione dei riflessi andranno a prolungare i tempi di latenza e ad aumentare dunque l'incidenza di cadute.

Un altro outcome negativo legato all'invecchiamento, sia in condizioni statiche che dinamiche, è un incremento delle oscillazioni posturali prevalentemente in senso antero-posteriore, da ricondurre alle modificazioni involutive degli organi di senso, dei centri nervosi di integrazione e del sistema effettore muscolo scheletrico⁴.

I disturbi della vista sono un'altra delle cause di caduta del soggetto anziano. Patologie come presbiopia, cataratta, glaucoma, retinopatie e degenerazione maculare impoveriscono l'input visivo, creando difficoltà nel percepire le informazioni spaziali e nell'esplorazione delle distanze. Il disturbo del senso di profondità e del senso di contrasto risulterebbero come dei fattori di rischio per le cadute proprio per l'incapacità del soggetto anziano di distinguere ostacoli come: scale, marciapiede, superfici irregolari⁵. Infine normalmente con l'invecchiamento si assiste a una graduale ipofunzione del sistema vestibolare che si ripercuote anche sulla deambulazione e sulle cadute⁶.

Sarcopenia

Facendo sempre riferimento ai Quaderni della Salute del Ministero della Sanità la *sarcopenia* è considerata una componente chiave della fragilità.

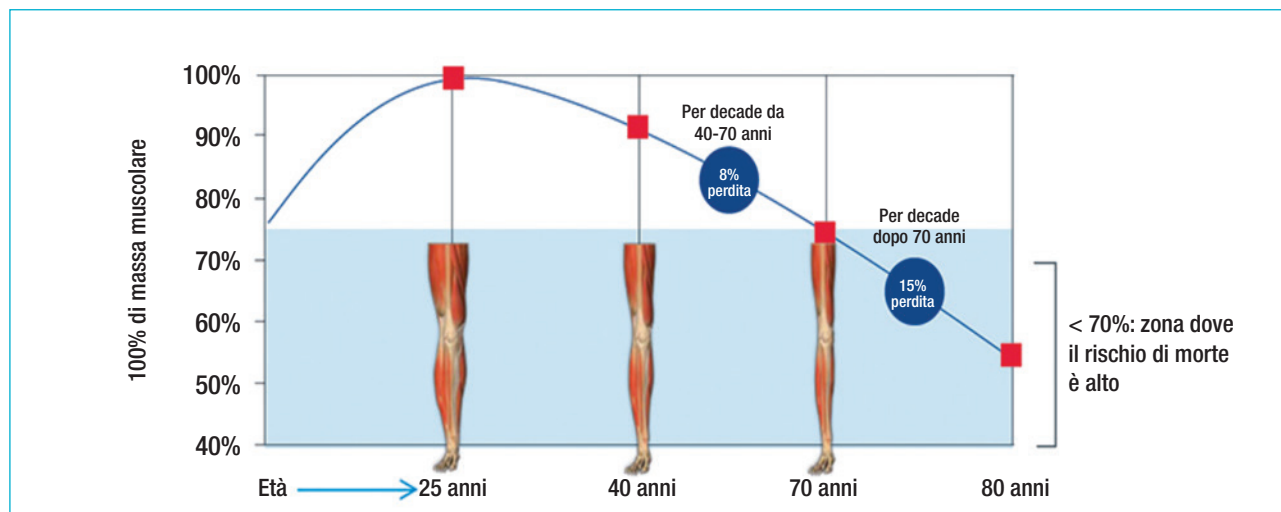
Questa condizione patologica si caratterizza per la progressiva e generalizzata perdita di massa e forza muscolare e/o performance che porta a una scarsa qualità di vita, disabilità fisica, cadute e morte.

La sarcopenia ha una prevalenza del 17% nel sesso maschile e dell'8-9% nel sesso femminile.

È una sindrome che insorge a partire dalla quarta decade di vita, ogni 10 anni si perde circa il 5% della massa muscolare e questo avviene più rapidamente dopo i 65 anni.

FIGURA 2.

Progressione età correlata della sarcopenia.



A 90 anni viene persa circa il 50% della muscolatura. Man mano il tessuto muscolare viene sostituito da tessuto adiposo e connettivo fibroso (Fig. 2).

La sarcopenia può essere considerata "primitiva" (o età correlata) quando non è evidenziata alcuna causa se non l'invecchiamento, mentre è considerata "secondaria" quando una o più cause risultano identificabili (attività correlata, malattia correlata, nutrizione correlata).

Da un punto di vista clinico la sarcopenia è associata al rischio di cadute, in quanto comporta da una parte una riduzione della forza muscolare, dinamica e statica, con aumento del rischio di declino funzionale, disabilità e fragilità; dall'altra causa una riduzione della capacità di mantenimento dell'equilibrio con appunto aumento del rischio di fratture. Dunque la riduzione della forza e della massa muscolare influisce negativamente sulla velocità e sull'or-

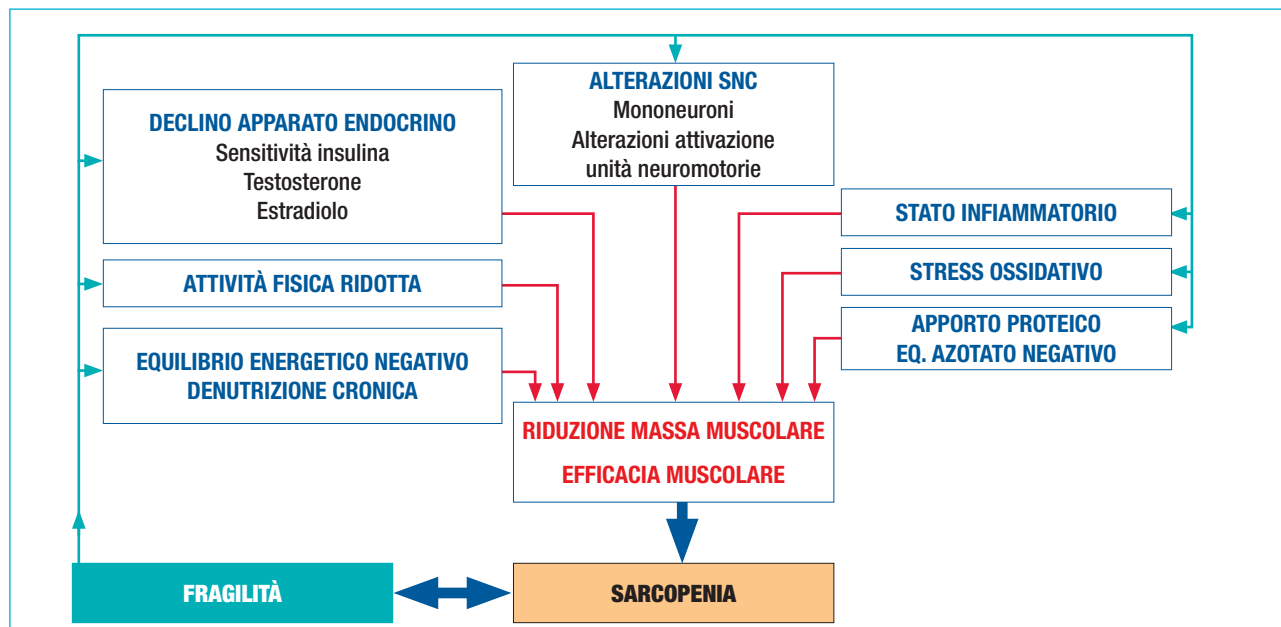
ganizzazione dell'attivazione muscolare, per garantire la stabilità posturale. Questa ridotta capacità di generare una rapida forza muscolare potrebbe limitare l'abilità di rispondere velocemente a una perdita di equilibrio aumentando nel soggetto anziano il rischio di caduta (Fig. 3).

Malnutrizione e carenza di vitamina D

La carenza di vitamina D oltre a essere, come sappiamo, uno dei fattori favorenti la

FIGURA 3.

Correlazione tra fragilità e sarcopenia.



comparsa di osteoporosi e dunque di riduzione della massa minerale ossea, è anche una delle cause di miopatia prossimale e di conseguente aumentato rischio di cadute. La vitamina D induce, infatti, da una parte la crescita delle cellule muscolari attivando la via MAPK, con conseguente traslocazione ERK 1/2 nel nucleo e fosforilazione Elk e CREB e finale trascrizione dei geni che portano alla proliferazione e differenziazione della massa muscolare.

Dall'altra, invece, tramite coinvolgimento dell'adenilato ciclasi e delle fosfolipasi C, D e A2 e successiva attivazione di secondi messaggeri, agisce sui canali voltaggio dipendenti SOC/TRCP3 e sulla regolazione del Ca intracellulare, con conseguente aumento della contrattilità, della forza e della performance muscolare. In un'altra percentuale di casi invece una carenza severa e prolungata di vitamina D può portare a una condizione di osteomalacia, anch'essa possibile causa di fratture.

La ipovitaminosi D nel soggetto anziano è dovuta prima di tutto a una ridotta esposizione ai raggi solari, che normalmente garantisce l'80% del fabbisogno di vitamina D, ma anche a uno stato di invecchiamento cutaneo; queste condizioni fanno sì che vi sia una ridotta sintesi da parte dell'organismo.

Nella maggior parte dei casi il deficit di vitamina D è però legato a uno stato di malnutrizione età correlato. Possiamo considerare la malnutrizione del soggetto anziano legata principalmente a 3 fattori:

- fattori socio-economici: dieta povera e monotona, spesso associata a riduzione del senso della fame a causa della precoce comparsa di un senso di sazietà; solitudine dovuta ad allontanamento o perdita di familiari; ridotta autosufficienza; ridotte risorse finanziarie; assunzione di politerapia che possono

provocare anoressia o interagire con gli alimenti;

- fattori neuropsichiatrici: stati confusionali, demenze, depressione, psicosi, sindromi parkinsoniane ecc.;
- malattie somatiche: cardiopatie, bronchiti croniche, patologie gastrointestinali, neoplasie ecc.

La classificazione in base ai livelli ematici di vitamina D è indicata nella Tabella I.

Fattori ambientali causa di cadute

La maggior parte degli episodi di caduta si verificano nel proprio domicilio, solitamente nel bagno, in cucina e nella camera da letto. Sono infatti il 95% le cadute che avvengono durante un'attività ordinaria (il 70% delle cadute avviene in casa nello scendere le scale); nel 50% dei casi vi sono *rischi ambientali*. Fra le più comuni cause ambientali di caduta vi sono la mancanza di corrimano sulle scale, pavimenti sdruciolevoli o scivolosi, scarsa illuminazione, mobili instabile, presenza di ostacoli in casa⁷. Esiste una correlazione diretta tra incidenza delle cadute e il mancato o scorretto utilizzo di strumenti di assistenza (bastoni, tripode, scarpe inadatte).

Principali farmaci che contribuiscono al rischio di cadute

Nell'anziano fragile e politrattato c'è sicuramente un'associazione tra cadute e *farmaci*. Il consumo giornaliero di quattro o più farmaci è legato a un maggior rischio di cadute, probabilmente perché implica spesso un uso improprio di farmaci, reazioni avverse e interazioni farmacologiche. Le reazioni avverse sono particolarmente comuni negli anziani e la loro prevalenza, stimata intorno al 5% quando si assume un solo farmaco, sale a quasi il 100% quando se ne assumono dieci o più.

I farmaci che comportano un maggior rischio di cadute sono:

- antipsicotici, in particolare gli SSRI e i triciclici;
- ansiolitici, quali le benzodiazepine in quanto hanno effetti negativi su cognizione e concentrazione;
- antipertensivi, soprattutto i diuretici in quanto possono causare ipotensione ortostatica;
- ipnotici, in quanto danno anche sedazione e confusione;
- lassativi;
- ipoglicemizzanti, in particolare quelli che hanno come effetto avverso le ipoglicemie;
- digossina e antiaritmici di classe IA;
- amminoglicosidi, che comportano un danno vestibolare diretto;
- analgesici (oppiacei), in quanto riducono la vigilanza o ritardo nell'elaborazione centrale.

Il rapporto tra farmaci e cadute sottolinea dunque l'importanza dell'assistenza sanitaria nella prevenzione delle cadute: l'uso razionale dei farmaci, attraverso controlli periodici e il controllo delle dosi, può favorire la sicurezza del paziente.

Conseguenze delle cadute: le fratture

A seguito di una caduta si possono avere 3 tipi di complicanze:

- complicanze derivanti direttamente dal trauma: ferite, fratture, trauma cranico, decesso;
- complicanze secondarie a eventi collaterali alla caduta: TVP ed emboli gassosi, ipotermia, broncopolmoniti;
- complicanze tardive: la cosiddetta *Post fall sindrome* (PFS) caratterizzata da paura di cadere, ansia e depressione, ridotta mobilità, isolamento sociale, declino psico-fisico, istituzionalizzazione.

Sicuramente le conseguenze più frequenti e temute delle cadute nell'anziano fragile sono le *fratture*.

Il 55% dei soggetti al di sopra dei 50 anni sono a maggior rischio di frattura a causa del basso livello di massa ossea. Una donna su due e un uomo su quattro di età > 50 anni avrà almeno una frattura nel periodo restante della propria vita. Una precedente frattura aumenta da 2 a 5 volte il rischio di avere una seconda frattura.

All'età di 50 anni, il rischio di una donna

TABELLA I.

Classificazione di ipovitaminosi secondo i livelli ematici di vitamina D.

Definizione	Unità di misura della nmol/L	25(OH)D ng/ml
Carenza	< 50	< 20
Insufficienza	50-75	20-30
Sufficienza	75-250	30-100
Eccesso	> 250	> 100

di subire nella propria vita una frattura è superiore al rischio combinato di contrarre il cancro alla mammella, alle ovaie e all'utero. Alla medesima età il rischio di un uomo è superiore al rischio di contrarre il cancro alla prostata⁸. Secondo i dati Istat nei prossimi decessi si avrà un aumento delle fratture da 2 a 4 volte a causa dell'invecchiamento della popolazione. Si passerà da un 12-17% di fratture registrate nella popolazione di età > 65 nel 2002 al 20-25% di soggetti coinvolti nel 2025.

In base alla posizione del corpo e alla sede dell'impatto al momento della caduta vengono interessate strutture scheletriche differenti.

Le *fratture del femore* sono circa 80.000 l'anno e rappresentano il 58% di tutte le fratture ossee. Il 90% è conseguente a una caduta. Un anno dopo questa tipologia di frattura le conseguenze possono essere molteplici⁹:

- l'80% dei pazienti è incapace di svolgere almeno un'attività indipendente quotidiana;
- il 40% è incapace di camminare autonomamente;
- il 30% avrà un'invalidità permanente;
- il 20% muore entro un anno.

Le *fratture vertebrali* comportano invece:

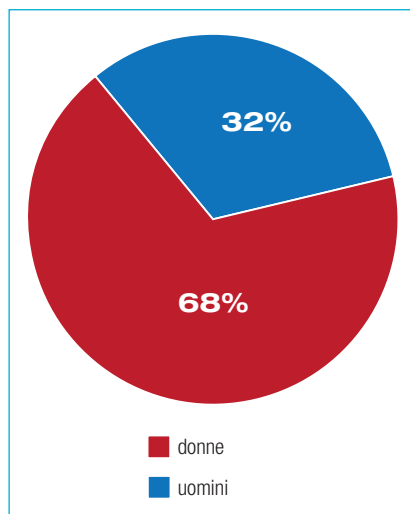
- dolore e diminuzione della mobilità;
- perdita di altezza e deformità, cifosi, funzione polmonare ridotta, addome protuberante;
- ridotta qualità di vita: perdita di auto-stima, immagine distorta del proprio corpo, disturbi del sonno, depressione e perdita di indipendenza;
- maggiore rischio di fratture successive;
- maggiore mortalità.

Le *fratture del radio distale* sono più comuni nelle donne di mezza età, infatti l'incidenza aumenta subito dopo la menopausa. Solo il 50% dei pazienti riferisce un buon esito funzionale a 6 mesi, mentre il 30% soffre di complicanze a lungo termine¹⁰.

Risultati dello studio pilota

Il nostro progetto pilota si è preposto di riportare una piccola casistica, rilevata negli studi di 3 MMG massimalisti della provincia di Catania, in modo da poter valutare effettivamente quanti eventi fratturativi sono stati registrati, nella realtà dei nostri ambulatori, nell'arco degli ultimi 2 anni, ovvero

FIGURA 4.
Fratture in pazienti > 65 anni.



nel periodo che andava da febbraio 2016 a febbraio 2018. Grazie all'estrazione dei dati dai software gestionali lo studio è stato effettuato a partire da una popolazione di 4583 pazienti, della quale sono stati considerati solo i soggetti a maggior rischio di cadute, ovvero quelli di età superiore ai 65 anni, che in totale erano 1169.

Tra quelli considerati 477 pazienti erano di sesso maschile, pari al 41% e 692 erano invece di sesso femminile, pari al 59%.

È stata valutata la prevalenza e il tipo di fratture sul totale di pazienti e la relazione con i valori di calcio e vitamina D richiesti e registrati.

Nella popolazione studiata ben 84 pazienti, ovvero il 7,2%, avevano riportato almeno una frattura da fragilità post caduta negli ultimi 2 anni.

Più precisamente gli eventi fratturativi sono stati 27, pari al 32% negli uomini e ben 57, pari al 68% nelle donne (Fig. 4).

Volendo evidenziare i tipi di fratture più frequenti in relazione al sesso abbiamo così rilevato i dati: nel sesso maschile le *fratture costali* erano numericamente le più elevate interessando il 38% dei pazienti, seguite dalle *fratture vertebrali* pari al 22%.

Il 14% degli uomini riportava una *frattura all'omero*; infine a pari percentuale vi erano le *fratture di femore e del polso* interessando l'11% dei pazienti.

Per quanto riguardava invece la popolazione femminile, si sono confermate le più frequenti le *fratture di femore*, interessando

il 32% delle donne, seguite dalle *fratture del polso* che coinvolgevano invece il 21% delle donne. Il 19% delle pazienti riportava *fratture vertebrali*, il 16% invece *fratture all'omero*. Infine il 10,5% erano le donne con *frattura alle coste*.

In conclusione, in base ai dati in nostro possesso, nei soggetti con età maggiore di 65 anni erano più frequenti nel sesso maschile le fratture costali e nel sesso femminile le fratture del femore (Fig. 5).

Prendendo in considerazione, invece, il dosaggio di calcio, l'esame era valutabile solo in 4 uomini e 15 donne, e la media dei valori era rispettivamente di 9,5 mg/dl e 9,1 mg/dl, dunque da considerarsi normale in entrambi i sessi.

Mentre per quanto riguardava il dosaggio di vitamina D, presente solo in 10 uomini e 28 donne, i livelli medi erano rispettivamente di 21 ng/ml e 26 ng/ml, dunque in entrambi i sessi si aveva una condizione di insufficienza (valori tra 10-30 ng/ml) (Fig. 6).

Possiamo dunque concludere come i controlli ematici di calcio e vitamina D vengano richiesti in maniera insufficiente sia nella popolazione femminile, che sicuramente dopo la menopausa dovrebbe essere sottoposta a follow-up periodici, sia inaspettatamente anche nel sesso maschile, in cui con l'avanzare dell'età i valori tendono a ridursi. I dati in nostro possesso, meritevoli di essere condotti su un più vasto numero di pazienti, permettono di confermare come, già tramite uno studio pilota effettuato su pazienti afferenti allo studio di tre MMG, venga rispecchiata la casistica rilevata a livello nazionale.

Prevenzione e strategie terapeutiche

Secondo l'OMS le cadute e i danni a esse correlati sono un problema prioritario per il Sistema Sanitario Nazionale, soprattutto tenendo conto del rapido accrescersi dell'aspettativa di vita. Oggi molte cadute e i loro esiti possono essere prevenuti ricorrendo alle conoscenze più aggiornate in campo clinico e tecnologico.

La strategia gestionale del MMG può essere riassunta in 4 punti:

1. prevenzione alimentare e promozione di uno stile di vita sano;
2. aumento della densità ossea;

FIGURA 5.

Fratture più frequenti in relazione al sesso.

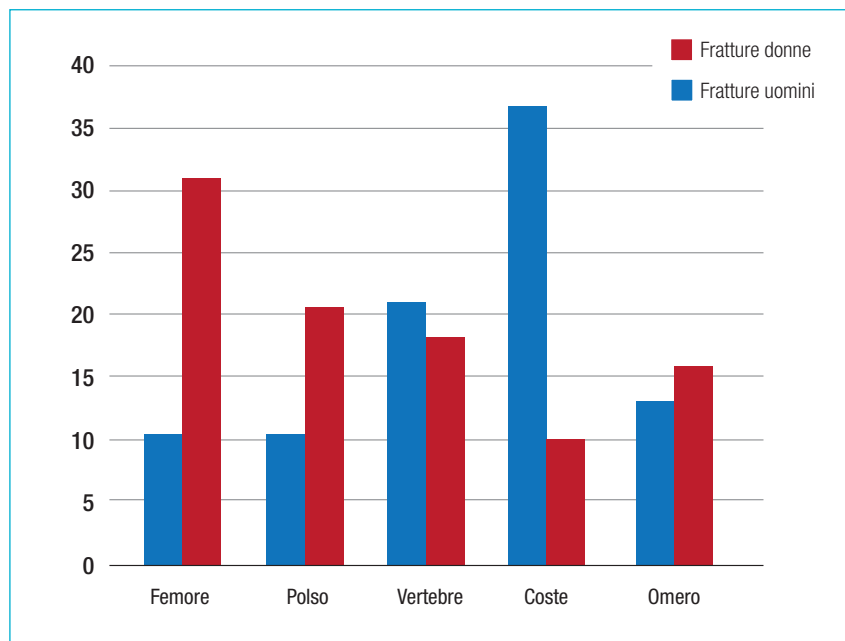
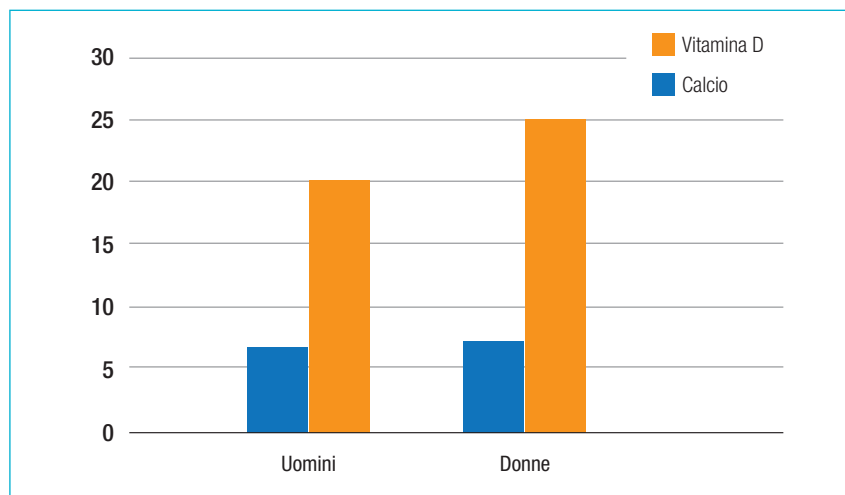


FIGURA 6.

Livelli di vitamina D e calcio in relazione al sesso.



- limitare il rischio di caduta nell'anziano fragile;
- limitare le conseguenze critiche delle cadute.

Alimentazione

L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta insufficiente, specie in età senile. Questa carenza alimentare può contribuire alla negativizzazione del bilancio calcico e all'insorgenza di un iperparatiroidismo secondario.

Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni. Consigliare dunque al paziente, prima di tutto, una dieta con alimenti ricchi di calcio: *formaggi, frutta secca oleosa, molluschi e crostacei, legumi secchi, latte, ortaggi e legumi ecc.*

Secondo le linee guida SIOMMS del 2015, il fabbisogno di calcio nelle donne in postmenopausa, non in trattamento estrogenico, e negli uomini di età superiore ai 65 anni deve essere in media di 1200 mg al

giorno. Le eventuali dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in genere comunque non sono opportune dosi superiori ai 500-600 mg/die).

L'efficacia dell'azione anti-fratturativa del calcio aumenta se somministrato in associazione con vitamina D. Anche in questo caso deve essere seguita una dieta ricca di alimenti contenenti vitamina D quali: *salmon, fresco, olio di fegato di merluzzo, uova, latte, formaggi, burro ecc.*

La supplementazione con vitamina D (colecalciferolo o ergocalciferolo ovvero D₃ o D₂) negli anziani si è rivelata utile anche in prevenzione primaria. La stima della dose terapeutica e di mantenimento in funzione dello stato carenziale è indicato nella Tabella II.

Attività fisica e stile di vita

Per migliorare la forza, la deambulazione e l'equilibrio sono raccomandati programmi di intervento personalizzati. Nel 2010 l'OMS ha pubblicato un documento, le *Global Recommendations on Physical Activity for Health*, in cui definisce i livelli raccomandati di attività fisica per 3 gruppi di età¹¹.

Per gli anziani dai 65 anni in poi si consigliano almeno 150 minuti alla settimana di attività moderata, in sessioni di almeno 10 minuti per volta, con rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari, da svolgere almeno 2 volte alla settimana.

L'indicazione importante è di cominciare con cautela, considerando che un'attività aerobica di moderata intensità, come fare una passeggiata di 30 minuti al giorno, è generalmente sicura per la maggior parte delle persone anziane.

È stato dimostrato che l'attività fisica, oltre ad agire sul tono muscolare e sull'efficienza articolare e tendinea, influenza il rimodellamento osseo, migliora l'acquisizione di calcio e aumenta il picco di massa ossea.

Per quanto riguarda lo stile di vita sano che il paziente anziano deve mantenere, bisogna consigliare prima di tutto l'astensione dal fumo, in quanto questo ha una serie di effetti negativi relativamente al rischio di cadute e fratture: riduce l'assorbimento intestinale di calcio; ha un'azione diretta sul picco di massa ossea che si riduce indipendentemente dal numero di sigarette fumate; modifica il metabolismo degli estrogeni e induce una menopausa precoce.

TABELLA II.**Stima della dose terapeutica e di mantenimento di vitamina D.**

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose terapeutica cumulativa annua di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
< 10 ng/ml o 25 nmol/l	600.000	2000
10-20 ng/ml o 25-50 nmol/l	400.000	1000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	100.000	800

TABELLA III.**Limitare il rischio di cadute: 10 consigli utili.**

Dieci consigli per Non cadere
1. Rimuovere gli ostacoli
2. Eliminare o fissare i tappeti
3. Migliorare l'illuminazione
4. Installare un corrimano lungo le scale
5. Garantirsi un appoggio (installare dei maniglioni nei bagni)
6. Calzare scarpe adatte con suola antiscivolo
7. Attività fisica
8. Prima di alzarsi dal letto rimanere seduti alcuni minuti
9. Controllo dei farmaci prescritti
10. Visita oculistica periodica

Il secondo consiglio da dare è quello di evitare l'abuso di alcol in quanto: ostacola l'assorbimento intestinale di calcio; comporta un abbassamento della calcemia e induzione a feedback negativo del paratormone con conseguente demineralizzazione ossea e osteoporosi; inibisce la funzione degli osteoblasti e favorisce l'escrezione

con le urine di fosforo, con conseguente ipofosfatemia e astenia muscolare¹².

Conclusioni

Nell'anziano fragile, in cui vi è un alto rischio di cadute, bisogna considerare non solo la presenza di osteoporosi come outcome negativo per una conseguente frattura, ma anche altre possibili cause di cadute e quindi di fratture che a volte sono meno indagate da parte del MMG: la presenza di sarcopenia, malnutrizione e conseguente deficit di vitamina D e calcio, disturbi dell'equilibrio e della marcia e le stesse condizioni domestiche in cui vive il paziente, a cui bisognerebbe fare continue raccomandazioni e messe in allerta.

Dunque l'anziano a rischio di caduta deve essere noto, segnalato, valutato e trattato. Grazie all'attento lavoro del MMG si potrebbero ridurre gli eventi fratturativi nel paziente fragile e la conseguente ospedalizzazione e mortalità che ne derivano.

Bibliografia

¹ Valent F (Trad. it). *Foglio di Formazione: prevenzione delle cadute negli anziani. Sicurezza negli anziani – Focus sugli Infortuni non Intenzionali*. Center for Research and Prevention of Injuries-CEREPRI. Department of Hygiene, Epidemiology and Medical

Statistics, School of Medicine, Athens University Athens-GREECE Dipartimento di Patologia e Medicina Sperimentale e Clinica, Cattedra di Igiene ed Epidemiologia, Università degli Studi di Udine.

- ² AIHW National Hospital Morbidity Database.
- ³ Cherubini A, Maggio D, Mecocci P. *Paziente anziano, paziente geriatrico*. *Medicina di Complessità* 2006, pp. 213-4, 217-8.
- ⁴ Sturnieks DL, St George R, Lord SR. *Balance disorders in the elderly review*. *Neurophysiol Clin* 2008;38:467-78.
- ⁵ Foglio di Formazione: prevenzione delle cadute negli anziani. Sicurezza negli anziani – Focus sugli Infortuni non Intenzionali. Center for Research and Prevention of Injuries – CEREPRI.
- ⁶ Deshpande N, Patla AE. *Visual-vestibular interaction during goal directed locomotion: effects of aging and blurring vision*. *Exp Brain Res* 2007;176:43-53.
- ⁷ Brigoni P, De Masi S, Di Franco M, et al.: Istituto Superiore Di Sanità, Roma. *Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani – PNLG 13 – Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) – 2007*.
- ⁸ Johnell O, Kanis J. *Epidemiology of osteoporotic fractures*. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3-7.
- ⁹ Cooper C. *The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life*. *Am J Med* 1997;103:12S-129.
- ¹⁰ O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, et al.; UK Colles' Fracture Study Group. *Incidence of distal forearm fracture in British men and women*. *Osteoporos Int* 2001;12:555-8.
- ¹¹ World Health Organization. *Global recommendations on Physical activity for Health*. 2010 (http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/)
- ¹² Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). *Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi*. https://www.siomms.it/wp-content/uploads/2015/11/Linee-guida-OP_2015.pdf.



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.3 VOL.25 MAGGIO-GIUGNO 2018

Fibrillazione Atriale: la presa in carico della Medicina Generale e la gestione della terapia anticoagulante a cura del Dott. Antonio Pompeo Coviello.....	2
Il peso della cronicità e della multicronicità nelle regioni italiane: il contributo della Medicina Generale al Rapporto Osservasalute 2017 A cura del Presidente SIMG Claudio Cricelli e dei ricercatori Health Search.....	6
Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali.....	8
Health Search Dashboard e Comunicazioni.....	9

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Fibrillazione Atriale: la presa in carico della Medicina Generale e la gestione della terapia anticoagulante

La Fibrillazione Atriale (FA) è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla perdita, da parte degli atri, di ogni attività elettrica organizzata, con conseguente perdita della funzione meccanica della contrazione atriale. La forma di FA più diffusa è quella non valvolare (85-90% dei casi), mentre solo una piccola percentuale di pazienti presenta una FA collegata a una malattia valvolare (in genere valvulopatia mitralica).

pag. 2



PUBBLICAZIONI ISTITUZIONALI

Il peso della cronicità e della multicronicità nelle regioni italiane: il contributo della Medicina Generale al Rapporto Osservasalute 2017

Il Rapporto Osservasalute annualmente **fornisce i risultati del check-up della sanità**, corredando dati e indicatori con un'analisi critica sullo stato di salute degli italiani e sulla qualità dell'assistenza sanitaria a livello regionale. Lo scorso aprile è stato presentato la XV edizione del Rapporto, contenente i dati relativi all'anno 2017.

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

Fibrillazione Atriale: la presa in carico della Medicina Generale e la gestione della terapia anticoagulante

A cura del Dott. **Antonio Pompeo Coviello**

Panorama

La Fibrillazione Atriale (FA) è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla perdita, da parte degli atri, di ogni attività elettrica organizzata, con conseguente perdita della funzione meccanica della contrazione atriale. La forma di FA più diffusa è quella non valvolare (85-90% dei casi), mentre solo una piccola percentuale di pazienti presenta una FA collegata a una malattia valvolare (in genere valvulopatia mitralica).

La FA si può presentare in pazienti affetti da diverse patologie cardiache e non, e anche in soggetti apparentemente sani. Infatti, essa è asintomatica in oltre un terzo dei pazienti, oppure può manifestarsi con sintomi vaghi non specifici. Pertanto, **si può giungere a una diagnosi di FA solo quando il paziente presenta sintomi e segni rilevanti, quali dispnea, palpitazioni, vertigini/sincope o dolore toracico anginoso, oppure al manifestarsi di complicanze gravi come ictus, fenomeni tromboembolici e scompenso cardiaco.**

Dal punto di vista epidemiologico **la FA è l'aritmia cardiaca più diffusa**, con stime di prevalenza che si attestano tra l'1 e il 3% della popolazione, con un incremento a partire dai 65 anni e un picco oltre l'85esimo anno di età.

L'elevato impatto socio-economico della FA è dovuto all'aumento di mortalità e di morbosità ad essa associato: i pazienti affetta da FA, rispetto a coloro che non ne soffrono, hanno un aumentato rischio di mortalità di 1,5 volte negli uomini e di 1,9 volte nelle donne. Inoltre, i pazienti con FA presentano un aumentato rischio di ictus che, tra i pazienti di 80-89 anni, arriva a 4,5 volte in più rispetto a quelli che non hanno la FA.

Per la prevenzione delle principali complicanze (in particolare ictus ischemico) nella pratica clinica corrente vengono impiegati antiaggreganti o terapia anticoagulante orale (TAO). Tuttavia, la terapia antiaggregante conferisce una protezione inferiore alla TAO, in termini di riduzione del rischio di ictus e, di conseguenza, lo standard terapeutico è rappresentato dalla TAO.

La decisione di porre in TAO o meno un paziente (e con quale farmaco), risulta da un bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico, valutati mediante apposite scale di rischio (CHA₂-DS₂-VASc e HAS-BLED risk score) e tenendo conto di eventuali controindicazioni alla TAO, sia assolute (gravidanza, recente emorragia e grave insufficienza epatica), sia relative (non aderenza, alcolismo grave, ecc.).

La TAO classica, basata sull'utilizzo dei farmaci antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin e acenocumarolo), è considerata il trattamento standard per la prevenzione del rischio tromboembolico nel paziente con FA non valvolare. La principale criticità di questa terapia risiede nello stretto indice terapeutico che richiede continui aggiustamenti posologici da parte di personale competente e un monitoraggio dei valori di INR. Un secondo aspetto problematico del trattamento con AVK è il rischio emorragico, in particolare emorragie intracraniche, molto temute nei soggetti anziani. Al fine di ovviare agli inconvenienti degli AVK, negli ultimi anni la ricerca si è rivolta verso lo sviluppo di farmaci orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili e con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio e

ne riduca le interazioni farmacologiche. **Attualmente, sono registrati 4 nuovi anticoagulanti orali (NAO) utilizzabili per la prevenzione dell'ictus ischemico in corso di FA che agiscono come inibitori diretti del fattore II (dabigatran) o del fattore X (rivaroxaban, apixaban e edoxaban).** In generale questi farmaci presentano un profilo farmacodinamico prevedibile e costante, che non richiede un routinario monitoraggio della coagulazione, superando quindi uno dei limiti della terapia con AVK. Tuttavia, in presenza di un certo grado di disfunzione renale, nei pazienti anziani fragili (> 80 anni, sottopeso, con elevato rischio emorragico) e nel caso di interazioni farmacologiche, occorre valutare adeguamenti loro dosaggi.

Da questo quadro emergono con chiarezze le motivazioni alla base dell'aumentato interesse verso questa patologia la cui prevalenza è in crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione, di un migliore accesso alle strutture sanitarie e, in ultimo, delle nuove opportunità terapeutiche che si stanno affermando. Anche dal punto di vista organizzativo e assistenziale l'interesse verso la FA è aumentato, soprattutto per le notevoli conseguenze socioeconomiche dovute alle cure, ai ricoveri ospedalieri e alla disabilità ad essa associate. **La figura fondamentale, tra i diversi operatori coinvolti nella gestione del percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) della FA, risulta essere il Medico di Medicina Generale (MMG).** Questa figura ha, difatti, le potenzialità per produrre indubbi vantaggi sia in termini di benessere, sia in termini di risparmio per la spesa sanitaria.

La conoscenza dell'epidemiologia di questa patologia nell'ambito della Medicina

Generale risulta fondamentale per impostare strategie di popolazione che ne riducano, in qualche modo, l'incidenza e l'impatto sociale.

In tale panorama, **mediante i dati Health Search (HS), è stato condotto uno studio volto a seguire nel tempo l'impatto della FA nel setting della Medicina Generale italiana, sia in termini di presa in carico, sia di gestione della terapia da parte del MMG.**

Costruzione degli indicatori

All'interno della popolazione attiva negli anni 2013, 2014 e 2015, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza (%) di Fibrillazione Atriale, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi di Fibrillazione Atriale (ICD9 CM: 427.31) negli anni 2013, 2014 e 2015;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre di ciascun anno.

Per l'anno 2015, tutte le analisi sono state stratificate per sesso, età e regione di residenza.

Prevalenza (%) d'uso dei farmaci antitrombotici, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una prescrizione di farmaci antitrombotici (ATC: B01A) negli anni 2013, 2014 e 2015;
- **denominatore:** numero di soggetti con una diagnosi di Fibrillazione Atriale (ICD9 CM: 427.31) in ciascun anno.

L'analisi della prevalenza d'uso dei farmaci è stata condotta sia considerando l'intera classe dei farmaci antitrombotici, sia le diverse tipologie di farmaci appartenenti a tale gruppo.

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di oltre 1 milione di assistiti degli 800 MMG ricercatori HS negli anni 2013, 2014 e 2015, sono stati identificati 30.875 soggetti con una diagnosi di FA nel 2013, 32.370 nel 2014 e 32.768 nel 2015. **Pertanto, la prevalenza di FA è crescita negli anni analizzati, andando dal 2,7% del 2013, al 2,8% del 2014, fino a raggiungere il 2,9% nel 2015 (Tabella 1).**

La distribuzione della prevalenza per fasce d'età, relativa all'anno 2015, mostra **che la prevalenza di FA cresce all'aumentare dell'età**, in particolare a partire dai 65 anni. In tutte le fasce d'età **gli uomini presentano una prevalenza di patologia superiore alle donne** (M 3,2% vs F 2,7%). Il picco di prevalenza si raggiunge nella popolazione ultra 85enne, sia tra gli uomini (20,3%) che

tra le donne (16,2%) (**Figura 1**).

L'analisi della prevalenza di FA nell'anno 2015 su base regionale (**Figura 2**), mostra che le Regioni con un dato superiore a quello registrato per l'intero territorio nazionale (2,9%) sono: Friuli Venezia Giulia (3,7%), Emilia Romagna e Veneto (entrambe 3,6%), Toscana e Umbria (entrambe 3,5%), Trentino Alto Adige e Liguria (entrambe 3,1%), Abruzzo e Molise (entrambe 3,0%).

La prevalenza d'uso dell'intera classe dei farmaci antitrombotici, negli anni 2013-2015, si attesta tra il 76% e il 77% della popolazione affetta da FA. Osservando le singole categorie terapeutiche, si nota che **gli antiaggreganti piastrinici calano** in maniera rilevante, andando dal 36,5% del 2013 al 31,8% del 2015, così come le eparine (da 16,3% del 2013 a 15,2% del 2015). Tra gli anticoagulanti orali, invece, si nota **un calo degli antagonisti della vitamina K** (da 43,9% del 2013 a 37,6% del 2017) che, comunque, rimangono la classe maggiormente impiegata tra i pazienti affetti da FA. Di contro, negli anni analizzati, si osserva **un aumento di tutti i nuovi anticoagulati orali**, in particolare gli inibitori diretti del fattore X, quali rivaroxaban, apixaban e edoxaban (da 0,4% del 2013 a 9,0% del 2015) e gli inibitori diretti della trombina, ossia dabigatran (da 2,0% del 2013 a 4,8% del 2015) (**Tabella 1**).

Tabella 1 - Prevalenza (%) di Fibrillazione Atriale e Prevalenza d'uso (%) dei Farmaci Antitrombotici nella popolazione attiva del campione degli 800 medici Health Search – IQVIA HEALTH LPD. Anni 2013, 2014 e 2015

	2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%
Prevalenza di malattia ^a						
Pazienti con FA	30.875	2,7	32.370	2,8	32.768	2,9
Prevalenza d'uso dei farmaci ^b						
Antitrombotici (B01A)	23.709	76,8	24.894	76,9	24.894	76,0
Eparinici (B01AB)	5.041	16,3	5.181	16,0	4.972	15,2
Antagonisti Vitamina K (B01AA)	13.549	43,9	13.352	41,2	12.315	37,6
Inibitori Diretti Trombina (B01AE)	630	2,0	1.230	3,8	1.573	4,8
Inibitori Diretti Fattore K (B01AF)	136	0,4	1.421	4,4	2.960	9,0
Antiaggreganti Piastrinici (B01AC)	11.266	36,5	11.276	34,8	10.425	31,8
Altri Antitrombotici (B01AX)	218	0,7	232	0,7	227	0,7

a. Il denominatore è costituito dall'intera popolazione HS attiva al 31 dicembre di ciascun anno

b. Il denominatore è costituito dai pazienti con Fibrillazione Atriale in ciascun anno

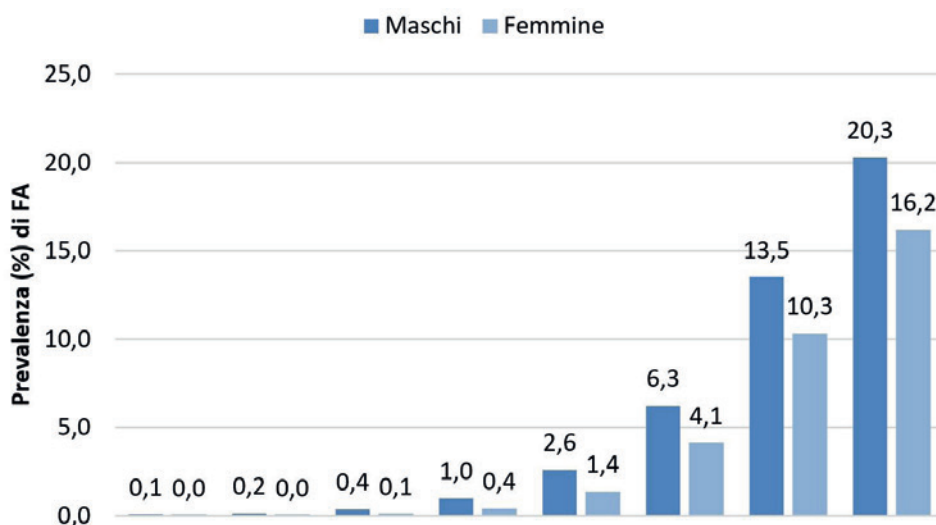
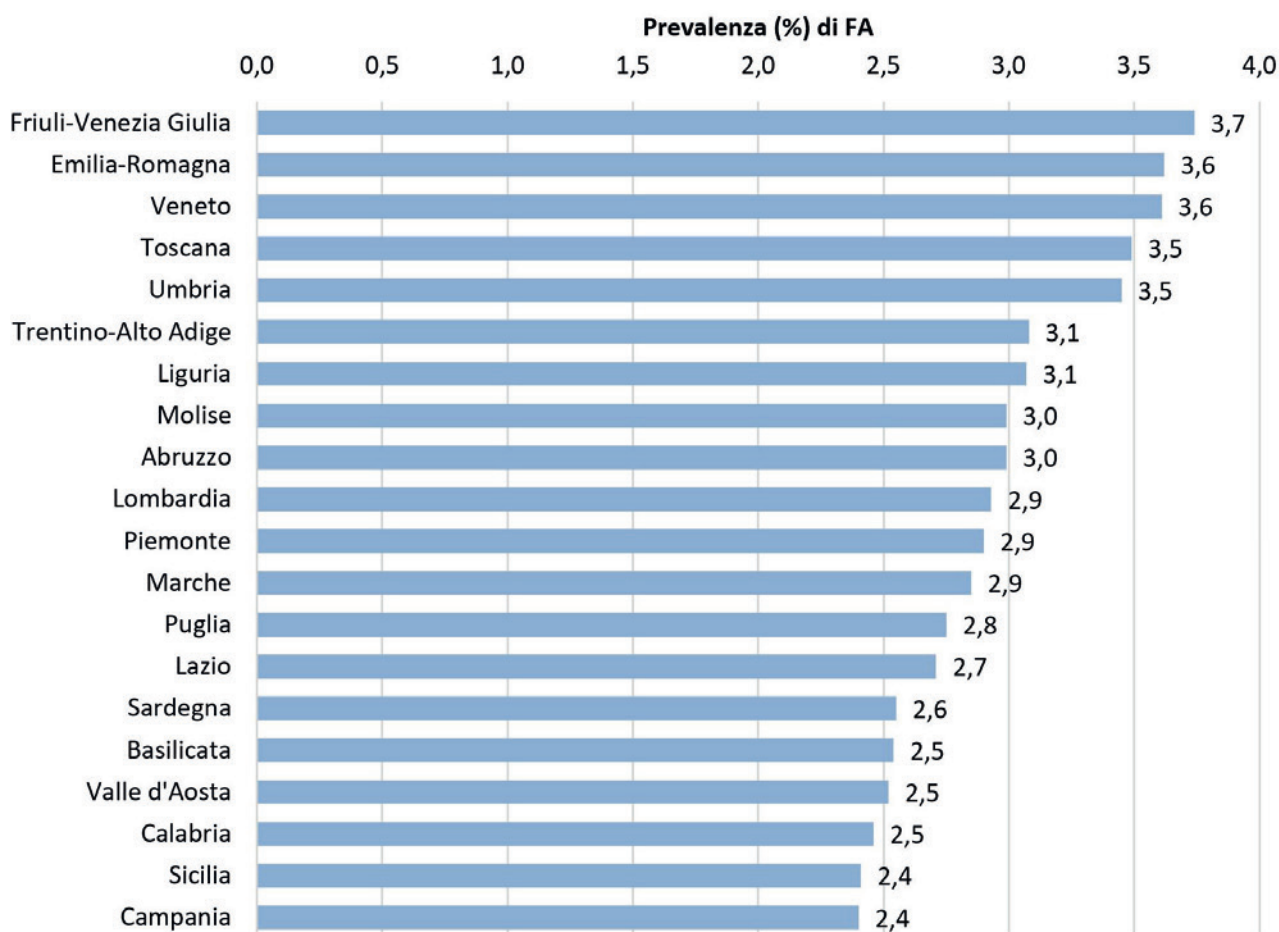


Figura 1 - Prevalenza (%) di Fibrillazione Atriale al 31/12/2015 nella popolazione attiva del campione degli 800 medici Health Search – IQVIA HEALTH LPD. Distribuzione per fasce di età.

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



Il parere del Medico di Medicina Generale

La prevalenza della FA nella popolazione italiana è in costante crescita e i dati di questa analisi ci dicono che è di circa il 3%. Ogni MMG massimalista deve aspettarsi di trovare e gestire mediamente 45 pazienti con FA.

Il trattamento, rispetto ai dati provenienti dallo studio ISAF (Italian Survey of Atrial Fibrillation), condotto nel 2011 dalla SIMG e dall'Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), è migliorato. Il 76% dei soggetti affetti da FA sono trattati con antitrombotici, tra questi però il 31,8% continua ancora ad utilizzare antiaggreganti

piastrinici invece che TAO (consideriamo che trattare con ASA un paziente con FA significa risparmiare circa 1,2 stroke/anno ogni 100 pazienti, e che trattare con TAO un paziente con FA significa risparmiare 3 stroke/anno ogni 100 pazienti).

C'è ancora una quota importante di pazienti con FA (24%) che risulta non essere trattata con farmaci.

A fronte di un ottimo livello di registrazione dei dati, per quanto riguarda la prevalenza, indubbiamente persistono ancora aree di criticità gestionale, che fanno individuare notevoli possibilità di miglioramento delle performance dei MMG in questo ambito.

È auspicabile che la Medicina Generale

giunga ad elaborare, e metta disposizione di tutti i MMG, un modello gestionale condiviso e validato che, al di là della raccolta dei dati, sia applicabile e utilizzabile tutti i giorni da tutti i medici.

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

Per approfondire

- Battigelli D, Brignoli O, Ermini G et al. **Fibrillazione Atriale in Medicina Generale**. Serie Editoriale Disease Management, Società Italiana di Medicina Generale, luglio 2013.
- Finazzi G, Palareti G, Filippi A et al. **Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale**, FCSA – SIMG XI ed. 2012.
- Regione Friuli Venezia Giulia. **La fibrillazione atriale - Terapia NAO: Documento di indirizzo per la gestione del paziente con fibrillazione atriale non valvolare da avviare alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali**. Documento Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia, gennaio 2014.
- Regione Veneto. **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per la gestione della terapia anticoagulante orale (TAO) in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV)**. Delibera di giunta regionale n. 1374 del 09 settembre 2016.
- Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M et al. **Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study)**. Am J Cardiol. 2013 Mar 1;111(5):705-11.

Il peso della cronicità e della multicronicità nelle regioni italiane: il contributo della Medicina Generale al Rapporto Osservasalute 2017

A cura del Presidente SIMG Claudio Cricelli e dei ricercatori Health Search

sito web: <http://www.osservatoriosullasalute.it/>

Il Rapporto Osservasalute 2017

Il Rapporto Osservasalute annualmente fornisce i risultati del check-up della sanità, corredando dati e indicatori con un'analisi critica sullo stato di salute degli italiani e sulla qualità dell'assistenza sanitaria a livello regionale.

Lo scorso aprile è stato presentato la XV edizione del Rapporto, contenente i dati relativi all'anno 2017. Il Rapporto è il frutto di un network di 197 ricercatori appartenenti a Università, Istituzioni pubbliche e Società Scientifiche, coordinate dall'Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore. In questo panel istituzionale di grande rilievo è presente anche la SIMG che, per il secondo anno consecutivo, ha contribuito attivamente alla stesura di una parte importante del rapporto relativa al problema della cronicità.

Il Rapporto ha rilevato che, nonostante l'invecchiamento della popolazione, i costi indotti dal progresso tecnologico e le forme di deprivazione socio-economica prodotte dalla crisi, i conti del SSN sembrano tornati per lo più sotto controllo. Sebbene tali dati dimostrino che il SSN è riuscito a bloccare la tradizionale dinamica espansiva della spesa, dall'altro evidenziano che una parte della spesa si è spostata a carico delle famiglie.

Altro risultato importante evidenziato dal Rapporto è che, nel 2017, la speranza di vita alla nascita è tornata a crescere, seppure con le ben note disuguaglianze territoriali, che vedono le Regioni del Mezzogiorno più svantaggiate rispetto al resto del Paese.

Il problema della cronicità e della multicronicità

Gli indicatori presenti nel Rapporto, sono uno strumento utile anche a fotografare la dinamica demografica del nostro Paese che tende verso un progressivo invecchiamento; dinamica strettamente connessa alla sostenibilità del SSN. In tale scenario risulta di cruciale importanza mantenere un



attento monitoraggio della dimensione della cronicità; essa, infatti, è in costante e progressiva crescita, con conseguente impegno di risorse sanitarie, economiche e sociali.

Gli stessi modelli organizzativi stanno evolvendo per poter affrontare questo cambiamento epocale. Infatti questi dovrebbero essere centrati sulle cure territoriali e domiciliari integrate, delegando all'assistenza ospedaliera la gestione dei

casi acuti/complessi non gestibili dagli operatori sanitari delle cure primarie. In tali modelli l'appropriatezza e l'efficacia dell'assistenza sono assicurati dalla "presa in carico" del cittadino, che dovrebbe avvenire sulla base dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) delineati per ogni patologia, sempre tenendo in considerazione le peculiarità di ogni singolo paziente.

Allo scopo di fornire un quadro dettagliato e attendibile della dimensione delle cronicità in carico alla Medicina Generale, la SIMG ha messo a disposizione dell'Osservatorio diverse analisi derivanti dai dati raccolti attraverso Health Search. Queste analisi, partendo da un dato epidemiologico, derivante dai dati real-world delle singole patologie croniche e della loro compresenza (multicronicità), permettono di tracciare il comportamento dei Medici di Medicina Generale (MMG) e di comprendere come vengono trattate le più frequenti patologie croniche.

Il contributo di Health Search al rapporto Osservasalute 2017

All'interno del Rapporto Osservasalute 2017, la SIMG ha curato un capitolo dedicato al problema della cronicità in Medicina Generale intitolato "Dimensione cronica delle patologie in Medicina Generale: le cronicità". Tale capitolo, impiegando i dati della Medicina Generale italiana contenuti nel database Health Search, fornisce le stime di prevalenza e il relativo assorbimento di prestazioni sanitarie proprie delle cure primarie,

relativamente alle principali patologie croniche ad elevato impatto sociale.

Le patologie croniche prese in esame dagli indicatori presentati nel Rapporto sono state: ipertensione arteriosa, ictus ischemico, malattie ischemiche del cuore, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito tipo 2, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), asma bronchiale, osteoartrosi e disturbi tiroidei (con l'eccezione dei tumori tiroidei). Per ogni patologia è stata calcolata la prevalenza, sia su base nazionale che regionale, e l'assorbimento di prestazioni sanitarie in termini di prescrizioni farmaceutiche, visite specialistiche, accertamenti clinico-diagnostici e contatti con il MMG.

Inoltre, **nel contributo è stato dato particolare risalto al problema della multicronicità che rappresenta l'aspetto più delicato e complesso dei nuovi modelli di governance sanitaria.**

Proprio considerata l'elevata complessità di questo fenomeno, diventa fondamentale riuscire a fotografarlo e poterlo misurare.

La SIMG ha cercato di rispondere a tale sfida, presentando nel Rapporto Osservasalute 2017, sia il dato sul "peso" della multicronicità, sia l'analisi dei fenomeni ad esso associati, quali la politerapia e la difficile gestione da parte del MMG. Infatti, in presenza di più patologie croniche, il ruolo del MMG diventa ancora più cruciale per evitare che si perda la continuità di cura che è minata dalla tendenza dei pazienti con multicronicità a riferirsi a diversi specialisti. Pertanto, risulta comprensibile che i soggetti con multicronicità determinino un maggior carico di lavoro per il MMG, in termini di visite e di richieste di prestazioni di qualsiasi tipo; dalla prescrizione dei farmaci alla richiesta di una visita specialistica.

In tale contesto i sistemi informatici

di gestione delle cartelle cliniche possono fornire un valido supporto al MMG, sia nell'identificazione dei pazienti con multicronicità, sia nel gestire la loro presa in carico in maniera adeguata. Come dimostrato anche da questo contributo di SIMG al Rapporto Osservasalute 2017, **tali sistemi, se adeguatamente interrogati, costituiscono una preziosa e unica fonte di informazioni. Infatti, essi possono fornire risposte ai nuovi bisogni professionali e alle richieste degli amministratori chiamati a progettare i nuovi modelli di governance, con l'obiettivo di fornire la migliore assistenza possibile per i pazienti e, al contempo, garantire la sostenibilità del SSN.**

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 1 anno al fine di premiare lo sforzo che quotidianamente fate per consentire la sopravvivenza della nostra rete di ricerca.

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

800 949 502

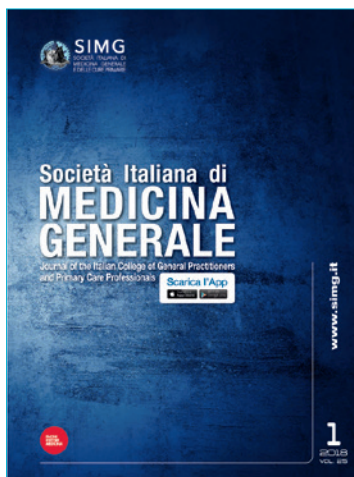
MilleGPG
 Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IMS HEALTH LPD

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

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



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).

Disturbi digestivi funzionali e stile di vita: il ruolo del sistema nervoso enterico, ovvero del “secondo cervello”

Attilio Giacosa

Coordinatore scientifico del Dipartimento di Gastroenterologia del Gruppo Sanitario Policlinico di Monza e Docente presso l'Università di Pavia

Stress, tensione emotiva in eccesso, sedentarietà e disordini alimentari si associano spesso a problemi digestivi influenzando in modo significativo la qualità della vita, con ricorso sempre più frequente a visite mediche, test diagnostici, assunzione di farmaci e frequente assenza dal lavoro¹. Dispepsia, pirosi, algie addominali, senso di peso epigastrico, sazietà precoce, distensione addominale, irregolarità della funzione intestinale, sono i sintomi più frequenti associati a disturbi funzionali intestinali. Con questa denominazione s'identificano tutte quelle condizioni in cui le funzioni motorie e la sensibilità dell'innervazione dell'apparato digerente sono alterate, in assenza di un'eziologia organica. Queste alterazioni funzionali possono coinvolgere vari tratti dell'apparato digerente: esofago, stomaco, intestino tenue e colon. In genere, il decorso di questi disturbi è protratto e irregolare nelle sue manifestazioni (Tab. I). La letteratura scientifica internazionale pone in evidenza che non meno del 15-20% della popolazione dei paesi occidentali ne sia affetto. La prevalenza è maggiore nelle donne rispetto ai maschi (2:1) ma tali disturbi possono manifestarsi in tutte le fasce di età, ivi inclusa la fascia pediatrica^{1,2}. La diagnosi è essenzialmente caratterizzata dall'esclusione di patologie organiche mediante una rigorosa valutazione dei sintomi ed effettuazione di indagini laboratoristico-strumentali, laddove si manifestino sintomi critici.

Pur non sussistendo programmi terapeutici specifici e standardizzati, l'utilizzo di accorgimenti dietetici adeguati, le modificazioni dello stile di vita (evitare stress, fumo, alcol e sedentarietà), il ricorso a farmaci che agi-

scono a livello del lume o della muscolatura gastrointestinale o a livello del sistema nervoso enterico periferico o del sistema nervoso centrale possono favorire il miglioramento clinico nei pazienti con disturbi digestivi funzionali.

Spesso il paziente può trovarsi ad affrontare la sintomatologia in condizione di solitudine dopo stress acuti o pasti incongrui. In questi casi è possibile far riferimento a farmaci di automedicazione, sulla scorta di indicazioni pregresse del proprio medico di medicina generale (MMG) o del farmacista.

A tal proposito, sono disponibili senza prescrizione medica una serie di principi attivi per affrontare la sintomatologia più comune delle patologie funzionali digestive. Nello specifico, la difficoltà digestiva si può sconfiggere con enzimi digestivi (pro-

teine normalmente prodotte da pancreas e stomaco), e antiacidi (acido citrico, bicarbonato di sodio, carbonato di calcio, composti di alluminio e magnesio ecc.). Se vi è acidità gastrica o bruciore o dolore, oltre agli antiacidi “tradizionali” possono essere utili i farmaci antisecretori, come gli anti-H2 (cimetidina, ranitidina) e gli inibitori di pompa protonica (omeprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo). Molto utili possono essere i procinetici, denominati così perché aumentano la motilità della muscolatura liscia dell'apparato digerente, accelerando i tempi di transito e normalizzando lo svuotamento gastrico. Tra i principi attivi comunemente consigliati vi sono metoclopramide cloridrato e domperidone. Entrambi hanno anche un effetto anti-nausea. Se vi è distensione gastrica o addominale, si può

TABELLA I.

Manifestazioni cliniche delle patologie funzionali digestive.

Pirosi o bruciori epigastrici o retrosternali non responsivi alla terapia con farmaci antisecretivi (PPI e anti H2)
Dolore toracico retrosternale non dovuto a patologia cardiaca
Rallentato svuotamento gastrico (esclusa la forma diabetica)
Disfagia o deglutizione difficoltosa, sia a livello della gola che del torace
Dispepsia o digestione lenta e difficile (nausea, eruttazioni, cefalea post prandiale, distensione epigastrica, dolore addominale)
Nausea e/o vomito ricorrente
Dolore addominale, continuo o ricorrente con frequenza e durata irregolare
Sindrome dell'intestino irritabile: dolore addominale con marcata distensione addominale, meteorismo, borborigmi e alterata funzione intestinale con stipsi o diarrea o alternanza dei due sintomi

ricorrere a composti contenenti carbone attivato (azione di assorbimento dei gas) oppure simeticone.

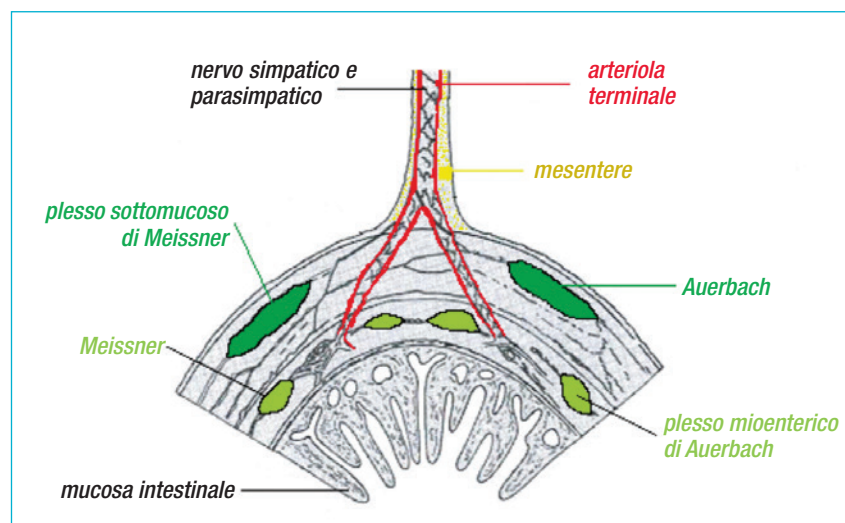
Personne affette da patologie a rischio, familiarità positiva per cancro digestivo o patologie infiammatorie intestinali e, più in generale, soggetti immunodepressi o bambini e anziani devono di certo essere oggetto di particolare attenzione. Più in generale segni critici sono la improvvisa perdita di peso involontaria, il vomito e la diarrea ripetuti o il dolore addominale persistente o ricorrente, le perdite ematiche, l'iperpiressia o la febbre ricorrente. Tali condizioni impongono un accurato approfondimento diagnostico.

Patogenesi dei disturbi digestivi funzionali

La patogenesi dei disturbi funzionali intestinali è abitualmente multifattoriale. Frequente è il legame con una disfunzione primaria del sistema nervoso centrale, che può manifestarsi con somatizzazioni enteriche. Tuttavia, crescenti evidenze scientifiche sottolineano il ruolo di disfunzione periferica del sistema nervoso. Esiste un interscambio di segnali tra il cervello e l'apparato digerente: l'intestino ha un proprio sistema nervoso, denominato sistema nervoso enterico (SNE) e le comunicazioni tra il sistema nervoso centrale (SNC) e il SNE coinvolgono sia vie neuronali, che meccanismi immunologici ed endocrini. I neuroni sensitivi viscerali captano gli stimoli e li convogliano all'encefalo, utilizzando anche cellule entero-endocrine ed elementi cellulari del sistema immunitario mucosale, presenti nella parete intestinale. Le vie neuronali di collegamento tra il SNC e il SNE trasmettono alcuni sintomi tipici di disordini funzionali gastrointestinali, come per esempio il dolore addominale, la pienezza post-prandiale, la sazietà precoce, la distensione addominale ecc. Molti dati dimostrano che è dall'intestino che partono gli stimoli sensoriali della percezione dei sintomi gastro-intestinali. Un ruolo importante è svolto dal microbiota intestinale, che è l'insieme degli elementi cellulari e dei micro-organismi presenti nel lume intestinale. Esso interagisce con il sistema immunitario e quindi con la percezione sensoriale e la propagazione al cervello dello stimolo. La maggior parte delle recenti ricerche scientifiche in questo

FIGURA 1.

Caratterizzazione anatomica del sistema neuroenterico (SNE).



campo suggerisce una via ascendente intestino-cervello nella genesi della sindrome dell'intestino/colon irritabile.

Il sistema nervoso enterico

Quando parliamo di cervello, il nostro pensiero automaticamente va al sistema cerebrale localizzato nella testa. Oggi, invece, sappiamo che dobbiamo parlare di "due cervelli": esiste, infatti, un secondo sistema nervoso, denominato enterico, localizzato nella parete addominale³. Il sistema nervoso enterico (SNE) è costituito da circa 100 milioni di neuroni e svolge una funzione tutt'altro che marginale per il buon funzionamento del nostro organismo: grazie a specifici neuroni che rilevano, ad esempio, il gusto o l'acidità, è in grado di "badare a se stesso" regolando autonomamente alcune funzioni quali assorbimento, digestione e motilità.

I due cervelli – o meglio i due sistemi nervosi, quello centrale e quello enterico – comunicano attraverso un fitto dialogo di impulsi bilaterali, trasmessi prevalentemente attraverso il nervo vago. In poche parole, il primo cervello – "cranico" – è capace di alterare il normale funzionamento di quello "enterico" interferendo con i suoi ritmi. Ma è vero anche il contrario. Stomaco e cervello, quindi, si condizionano a vicenda. Il SNE è localizzato nel tratto gastroenterico, con estensione dall'esofago all'ano. I neuroni del SNE sono localizzati nei gangli mioenterici e nei plessi sottomucosi di Meissner⁴. I plessi

mioenterici sono siti tra gli strati interno ed esterno della *muscularis* esterna, mentre i plessi sottomucosi sono siti nella tonaca sottomucosa (Fig. 1).

Il SNE può operare in maniera autonoma ma normalmente comunica con il sistema nervoso centrale (SNC) attraverso il sistema nervoso parasimpatico (attraverso il nervo vago) e il simpatico (attraverso i gangli prevertebrali). Il SNE viene descritto come un "secondo cervello" per più motivazioni. Nei vertebrati, il SNE include neuroni afferenti, neuroni efferenti e "interneuroni". L'insieme di questo sistema operativo consente al SNE di operare in via riflessa e di agire come un sistema integrato anche in assenza di input provenienti dal SNC. I neuroni sensoriali del SNE vengono attivati da stimoli meccanici e chimici. Attraverso il coinvolgimento della componente muscolare intestinale, i neuroni motori controllano la peristalsi intestinale. Altri neuroni controllano la secrezione di enzimi digestivi. Il SNE fa uso di più di 30 neurotrasmettitori, la maggior parte dei quali è simile a quelli identificati nel SNC, come l'acetilcolina, la dopamina e la serotonina (Tab. II). Nel SNE si ritrova il 90% della serotonina e il 50% della dopamina riscontrata nel corpo umano.

La serotonina è uno dei composti fondamentali nel "telecomandare" la relazione tra SNE e SNC. Questa molecola agisce come "neurotrasmettitore del benessere".

La serotonina (spesso abbreviata 5-HT, dall'inglese *5-hydroxytryptamine*) è una

triptamina, sintetizzata a partire dall'aminoacido che negli animali viene per lo più prodotta dai neuroni serotonergici del sistema nervoso centrale e delle cellule enterocromaffini dell'apparato gastrointestinale, dove partecipa a numerose funzioni biologiche. La sostanza fu isolata nel 1935 a Roma da Vittorio Erspamer, inizialmente classificata come un polifenolo; due anni più tardi, in seguito a studi condotti su ghiandole cutanee di discoglossa e ghiandole salivari di polpi, fu poi rinominata enteramina, quindi definitivamente chiamata serotonina nel 1948.

Le più alte concentrazioni di 5-HT si trovano in tre diversi siti corporei: la parete intestinale, il sangue e il SNC.

Nella parete intestinale, le cellule enterocromaffini contengono circa il 90% della quantità totale di 5-HT presente nell'organismo: queste cellule, derivate dalla cresta neurale e simili a quelle della midollare del surrene, sono mescolate alle cellule mucosali e si ritrovano principalmente nello stomaco e nell'intestino tenue.

La 5-HT intestinale contribuisce alla regolazione della motilità e delle secrezioni gastrointestinali. Parte della 5-HT secreta dalle cellule enterocromaffini entra nel circolo sanguigno e viene poi raccolta dal plasma, dove si accumula, tramite le piastrine attraverso un sistema di trasporto attivo (*uptake*) e agisce sulla dilatazione vascolare. Nel sistema nervoso centrale, la 5-HT è prodotta da un gruppo relativamente piccolo di cellule, principalmente contenute in particolari strutture chiamate nuclei del rafe, che sono un insieme di nove nuclei cerebrali, le cui connessioni si estendono però per tutto il SNC, fino alla spina dorsale. Il sistema serotonergico è coinvolto in importanti funzioni, svolge ad esempio un ruolo nella regolazione del tono dell'umore, nelle emozioni e nella sessualità, nelle funzioni cognitive, nella regolazione del sonno e dell'appetito^{5,6}.

Quando si mangia un cibo gustoso, l'intestino attiva i suoi recettori e aumenta la produzione di serotonina, rendendola disponibile a livello cerebrale e favorendo così anche la sensazione di piacere e benessere associata al consumo di quel particolare alimento. Secondo lo stesso meccanismo, in presenza di un'inflammatione in sede intestinale, si attiva un enzima che è in grado di demolire la serotonina, causandone un deficit a

TABELLA II.

Organizzazione anatomo-funzionale del sistema nervoso enterico.

Il S(sistema) N(nervoso) E(enterico) consiste di ~ 100 milioni di neuroni (sensori, interneuroni, motori); il plesso mienterico regola la motilità, il plesso sottomucoso la secrezione ghiandolare
I neurotrasmettitori del SNE sono ACh, NA, 5-HT, GABA, ATP, NO, CO, e molti peptidi (CGRP, CCK, ET-2, ENK, NPY, somatostatina, VIP, SP ecc.)
Il SNE è innervato anche con fibre simpatiche (NA) e parasimpatiche (ACh), ma può funzionare anche senza connessioni
La ACh aumenta la contrazione, l'azione simpatica della NA la diminuisce, ma contrae gli sfinteri

livello celebrale. Ciò porta a una sensazione di malessere fino ad arrivare, in alcuni casi, a una vera e propria depressione. Chi è depresso tende, infatti, a mangiare molti dolci: questi alimenti hanno un'influenza sulla quantità di triptofano, un aminoacido precursore della serotonina. Da qui, la semplice equazione: mangiare dolci rende più felici. Questo e altri modi di dire di uso comune – come “avere un mal di pancia”, “agire di pancia”, “avere le farfalle nello stomaco” – trovano oggi una corrispondenza a livello scientifico nell'interazione che esiste tra stomaco e cervello. Negli ultimi anni la scienza ha approfondito molti aspetti di questa interdipendenza, fino a poco tempo fa ancora poco esplorati.

Alcuni studi recenti hanno dimostrato come sulla mucosa intestinale esista un vero e proprio sistema immunitario capace di dialogare con tutto l'organismo. Il tratto gastrointestinale è la prima barriera con il mondo esterno: il cibo che ogni giorno ingeriamo non è sterile, ha una carica batterica che induce una reazione da parte dei linfociti T, i globuli bianchi deputati a riconoscere un'infezione, che sono disposti in gran numero in tutto l'apparato digerente. Il microbiota, detto più comunemente flora intestinale, ovvero l'insieme di microrganismi che, in condizioni di normalità, convivono con l'organismo umano senza danneggiarlo, intervengono in numerosi processi fisiologici ostacolando, ad esempio, l'insediamento e lo sviluppo di agenti dannosi per la nostra salute e regolando molte funzioni. Alcuni studi evidenziano una potenziale correlazione addirittura tra il microbiota e l'obesità, nonché fra il microbiota e patologie neurologiche, oltre alla correlazione con molte patologie gastroenteriche.

In sintesi, il SNC e, in particolare, l'asse

ipotalamico-ipofisario può essere attivato in risposta a fattori ambientali come l'emozione e lo stress e opera mediante il rilascio di cortisolo, attraverso una complessa interazione fra amigdala, ippocampo e ipotalamo, che costituisce il sistema limbico. In parallelo il SNC comunica attraverso le vie afferenti ed efferenti del sistema nervoso autonomo con il SNE⁷. L'azione integrata di questi sistemi modula la motilità, l'immunità, la permeabilità e la secrezione di muco intestinale e la funzione intestinale. Infine, il microbiota intestinale è capace di una comunicazione bidirezionale, modulando molte funzioni e risultando contestualmente influenzato dalle interazioni fra intestino e SNC.

Bibliografia

- 1 Talley NJ. *Functional gastrointestinal disorders as a public health problem*. Neurogastroenterol Motil 2008;20(Suppl 1):121-9.
- 2 Drossman DA. *Rome IV, the functional gastrointestinal disorders*. Gastroenterology 2016;150:1262-79.
- 3 Furness JB. *The Enteric Nervous System: normal functions and enteric neuropathies*. Neurogastroenterol Mot 2008;20:35-8.
- 4 Li Y, Owyang C. *Musings on the Wanderer: what's new in our understanding of Vago-Vagal Reflexes? V. remodeling of vagus and enteric neural circuitry after vagal injury*. Am J Physiol Gastroint Liver Physiol 2003;285:G461-95.
- 5 Martinucci I, Blandizzi C, de Bortoli N, et al. *Genetics and pharmacogenetics of aminergic transmitter pathways in functional gastrointestinal disorders*. Pharmacogenomics 2015;16:523-39.
- 6 Berger M, Gray JA, Roth BL. *The expanded biology of serotonin*. Ann Rev Med 2009;60:355-66.
- 7 Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*. Ann Gastroenterol 2015;28:203-9.

L'opinione del medico di medicina generale

Enzo Ubaldi

Medico di Medicina Generale e Specialista in Gastroenterologia,
Responsabile Area Progettuale Gastroenterologica SIMG, San Benedetto del Tronto (AP)

Il termine disturbi digestivi funzionali comprende quei disturbi e quelle sindromi riferibili al tratto digestivo che non riconoscono una sottostante patologia organica. Questo implica quindi una diagnosi di esclusione di una patologia nota. Il progresso delle conoscenze di fisiopatologia tende però a restringere sempre più il campo delle forme funzionali attraverso l'individuazione di alterazioni microstrutturali che giustificano i disturbi lamentati dai pazienti i quali, molto spesso, vengono ancora considerati come affetti essenzialmente da somatizzazione di ansia e stress. Il riconoscimento del ruolo di diversi meccanismi e delle loro varie interazioni è poi alla base dell'inquadramento diagnostico dei pazienti e della loro gestione terapeutica.

In questo articolo viene trattato il ruolo svolto dal Sistema Nervoso Enterico (SNE) nella genesi dei disturbi funzionali gastrointestinali. Se è nota da tempo l'influenza che il Sistema Nervoso Centrale (SNC) ha sul nostro apparato digerente, solo negli ultimi anni la ricerca si è arricchita di conoscenze sui meccanismi fisiopatologici e, nell'ambito di un'interazione bidirezionale, numerosi

studi hanno riguardato l'asse intestino-cervello (definita in inglese come "gut-brain axis"). Questo asse ha interazioni strette con il sistema endocrino e immunitario mucosale intestinale, le strutture muscolari e vascolari della parete intestinale e, attraverso la barriera epiteliale, con il microbiota. L'insieme di queste componenti viene definito come ecosistema intestinale e, data la stretta correlazione, qualsiasi alterazione delle varie componenti può portare a disturbi e malattie che, come emerge dagli studi più recenti, non riguardano unicamente l'apparato digerente ma il nostro intero organismo.

Da molto tempo è noto che ansia e stress possano portare a disturbi funzionali digestivi, ma è anche vero che molti pazienti riferiscono la comparsa di ansia secondariamente alla insorgenza di disturbi gastrointestinali, per cui talora è difficile stabilire il *primum movens*, anche se è dimostrato che ansia e depressione siano presenti prima della comparsa di disturbi funzionali digestivi in circa 2/3 dei pazienti. L'ansia e lo stress, attraverso un'attività neuro-endocrina, inducono una serie di alterazioni a livello della parete intestinale, tra cui l'ipersensibilità viscerale che è

tipica della sindrome dell'intestino irritabile, con un effetto finanche sulla composizione del microbiota intestinale (Wang 2016). Di converso, alterazioni del microbiota intestinale indotte da più svariati fattori, a partire dal tipo di alimentazione, sono capaci di influire sul tono dell'umore e sul comportamento, oltre che sul possibile sviluppo di alcune patologie neurologiche, come evidenziato da studi sugli animali (Rea 2015, Oriach 2016). Sono necessari studi clinici sull'uomo per validare queste osservazioni e nel frattempo si cerca di individuare i cosiddetti "psicobiotici" capaci di modulare il microbiota ai fini di ottenere un impatto positivo sulla salute mentale (Foster 2017).

Riteniamo che la conoscenza di queste nuove acquisizioni e la comprensione dei meccanismi con cui il nostro secondo cervello (SNE) comunica con l'ambiente esterno e con il primo cervello (SNC), siano fondamentali per dispensare i giusti rimedi a oggi disponibili e fare prevenzione nei confronti di pazienti con disturbi digestivi funzionali da parte dei professionisti della salute sul territorio, farmacisti e medici di medicina generale.

Il problema disfagia nelle cure primarie

Seconda parte. La disfagia orofaringea: approccio diagnostico

Massimo Spadola Bisetti¹, Tecla Mastronuzzi²

¹ Servizio di Foniatria, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; ² SIMG Bari

La disfagia orofaringea

Con il termine disfagia ci si riferisce ai disturbi della deglutizione, cioè della capacità di convogliare nello stomaco le sostanze assunte dall'esterno. Come già descritto nel precedente articolo ¹, la disfagia è un sintomo che complica il decorso di numerose patologie, ha un elevato impatto sociale, sanitario ed economico ed è molto spesso sottodiagnosticata e mal valutata, a tutti i livelli di cura.

La forma più pericolosa di disturbo della deglutizione è la disfagia orofaringea, intesa come alterazione della progressione di boli, alimentari e non, liquidi, solidi, gassosi o misti dal cavo orale all'esofago, dovuta ad alterata coordinazione della biomeccanica deglutitoria ovvero a deficit neuro-muscolare degli apparati effettori della deglutizione, o a deficit di funzione delle strutture cervico-cefaliche conseguenti a interventi di chirurgia maggiore ². La disfagia orofaringea comporta alte possibilità di complicanze anche mortali, ed è legata principalmente a problematiche neurologiche [malattie cerebrovascolari e degenerative che interessano circa il 12% degli assistiti della Medicina Generale (MG) italiana] ^{3,4}. La diagnostica del disturbo della deglutizione è complessa e inizia spesso nel *setting* della MG, qui viene posto il primo sospetto e i primi rilievi obiettivi e soprattutto viene gestito l'invio alle cure dello specialista. Lo specialista di riferimento per la disfagia orofaringea è il foniatra.

La foniatria e la deglutizione

Il medico specializzato in Foniatria, da semplice specialista della voce quale era inizialmente, distaccandosi dall'otorinolaringoiatria, ha allargato nel tempo le proprie

competenze a specialista della fisiopatologia della comunicazione umana. Negli anni '50, data anche la sovrapposizione delle vie fonatorie con quelle della deglutizione, i coniugi Bobat hanno iniziato a trattare il disturbo articolatorio verbale e delle difficoltà ad alimentarsi dei bambini affetti da spasticità. Negli anni '70, Aronson si interessa della deglutizione nel paziente neurologico e Garliner delle patologie della deglutizione infantile. Ma è negli anni '80 che Schindler et al. effettuano le prime comunicazioni scientifiche in tema di deglutologia, sistematizzando l'argomento e affrontandolo in maniera estesa anche dal punto di vista rimediativo.

Attualmente il **foniatra**, in tema di deglutologia, si occupa della valutazione clinica e strumentale della capacità deglutitoria al fine di individuare i meccanismi compromessi ed eventuali disturbi comunicativi associati (afasie, disartrie, dislalie) e ciò per poter dare indicazioni inerenti a:

- possibilità di alimentazione per os;
- scelta delle consistenze più opportune nell'alimentazione del paziente disfagico;
- valutazione dell'entità del rischio di inalazione di ingesta;
- indicazione, in accordo con il nutrizionista, al posizionamento/rimozione di presidi per alimentazione artificiale (SNG, PEG, accessi venosi);
- prescrizione dell'attività riabilitativa logopedica.

Il **logopedista** è l'operatore sanitario, formato tramite un corso di Laurea Universitario, che si occupa:

- dell'inquadramento del paziente foniatrico inteso come misurazione dei suoi deficit;
- del trattamento riabilitativo delle patologie di competenza foniatrica.

L'approccio diagnostico al paziente con disfagia orofaringea in MG

La disfagia complica il decorso di numerose malattie, contribuendo, spesso anche in maniera sostanziale, all'aggravamento della prognosi.

La disfagia è frequentemente misconosciuta e non è prassi consolidata eseguire test di screening tra la popolazione a rischio, a causa della scarsa conoscenza delle procedure o del razionale: ciò comporta un grave ritardo nella messa in atto di tutti i provvedimenti necessari a prevenire le sequele e le complicanze.

Quotidianamente all'attenzione del medico di medicina generale (MMG) giungono numerosi pazienti che sono potenzialmente affetti da disturbi disfagici ¹. Molti di questi disturbi hanno insorgenza lenta e progressiva e pertanto i pazienti, o i loro *caregiver*, ne riferiscono solo quando i sintomi sono evidenti.

È quindi importante che il MMG abbia sempre bene in mente che patologie neurologiche, esiti di eventi vascolari cerebrali, patologie reumatologiche, patologie ORL, esiti di interventi demolitivi del capo-collo, esiti di trattamenti radioterapici nelle neoplasie del capo-collo, l'utilizzo di numerosi farmaci o semplicemente l'età avanzata possono comportare una disfagia di varia entità. Il riconoscimento precoce della disfagia oro-faringea è essenziale per consentire un approfondimento diagnostico di secondo livello e una serie di interventi volti a ridurre le complicanze derivanti dal disturbo deglutitorio ⁵.

Il primo momento importante dunque è l'attenzione del MMG verso la disfagia, verso tutte le condizioni cliniche il cui decorso clinico può essere complicato da disturbi

TABELLA I.**Dati anamnestici significativi in caso di disturbi della deglutizione.**

Dato anamnestico	Elementi significativi
Epoca di insorgenza	Presente da giorni, mesi, anni
Evoluzione	Esordio improvviso Stabile nel tempo Lentamente/rapidamente progressiva
Modalità di presentazione	Deglutizioni multiple per un singolo bolo Difficoltà della progressione del bolo Sensazione di ristagno e a quale livello Tosse costante al pasto Ostruzione del bolo e a quale livello Senso di soffocamento Franca inalazione
Alterazione della voce dopo l'atto deglutitorio	Bitonale Umida Gorgogliante Afono
Malattie correlabili	Ad es.: neurologiche, neurodegenerative, muscolari, infettive (ma non solo) Interventi chirurgici Chemio e radio-terapia distretto capo e collo
Precedenti polmoniti <i>ab ingestis</i>	Recenti/remote Sospette/accertate
Attuale modalità di alimentazione	Consistenza del cibo: cremoso, morbido, solido, liquidi Alimentazione autonoma/assistita Uso di presidi o ausili: cannuccia, posate e bicchieri specifici, sostegni, ecc. Pasti: due/tre pasti principali, piccoli pasti frazionati, ecc.
Particolari abitudini comportamentali	Ad es.: abuso di alcol o uso di stupefacenti
Andamento del peso corporeo	Stabile Calo/incremento ponderale N.B.: registrare in ogni caso il peso attuale per futuri confronti
Presenza di febbre di n.d.d.	Febbricola, iperpiressia, ecc.

della deglutizione e verso tutti i pazienti che assumono terapie croniche in grado di compromettere il normale funzionamento del quadrivio faringeo⁶. Come descritto nella prima parte dell'articolo, i farmaci che possono essere causa o concausa di disfagia sono numerosi e nella maggior parte dei casi si tratta di farmaci di comune utilizzo nel paziente geriatrico¹.

Occorre subito distinguere l'odinofagia (ossia la deglutizione dolorosa, spesso associata a problemi infettivi), il globo faringeo (la sensazione di un corpo estraneo in gola), l'oppressione toracica, la dispnea e la fagofobia (paura di deglutire), sintomi frequenti ma spesso non legati all'alterazione

della deglutizione e che pertanto sono solo oggetto di diagnostica differenziale.

La raccolta dei dati anamnestici risulta fondamentale sia per definire l'esistenza stessa della disfagia sia per la sua localizzazione e per una iniziale quantificazione della sua gravità, il tutto con lo scopo di indirizzare eventualmente il paziente alla successiva valutazione clinica e strumentale specialistica. Spesso è necessario avvalersi di informazioni provenienti anche dai parenti o dal *caregiver*, o da chi condivide con il paziente il momento del pasto.

Al paziente vanno poste domande precise per indagare sulla difficoltà nella deglutizione, sulla presenza di residui del bolo

alimentare nel cavo orale, eventuale tosse o variazioni della voce o gorgoglii dopo la deglutizione. Si indaga anche sull'eventuale senso di soffocamento durante i pasti, su variazioni spontanee della consistenza degli alimenti, su riduzioni degli introiti alimentari e sul calo ponderale (Tab. I).

Può essere molto utile avvalersi di un test strutturato che identifica in maniera molto semplice il rischio di disfagia. Il test Eat-10 (*Eating Assessment Tool*) (Fig. 1) è stato messo a punto dalla Nestlé ed è stato validato in letteratura anche nella sua traduzione in italiano^{7,8}. Questo semplice test di autovalutazione consiste di 10 domande che indagano la capacità deglutitoria e consente al MMG di fare diagnosi di probabile disfagia. In caso di positività (punteggio totale > 3), il paziente andrà avviato a valutazione specialistica deglutologica.

L'esame obiettivo

L'esame obiettivo del paziente potenzialmente disfagico condotto dal MMG deve essere orientato alla valutazione di alcuni elementi importanti in quanto segni di disfagia o condizioni favorevoli la disfagia. Può permettere, inoltre, la correzione immediata di comportamenti errati da parte dei *caregiver* e la messa in atto di provvedimenti terapeutici urgenti^{6,9}.


Alterazioni anche saltuarie del livello di vigilanza e dello stato di coscienza possono impedire l'assunzione stessa del cibo e la sua elaborazione così come il grado di collaborazione del paziente, in particolare nelle demenze. Una alimentazione "forzata" da parte di chi assiste il paziente può essere alla base di episodi di inalazione.

La posizione seduta, con busto ad almeno 80° è elemento indispensabile per un'alimentazione per os e va verificato che sia attuabile e che venga rispettata durante il pasto¹⁰.

L'assenza di atti deglutitori spontanei o anche la sola difficoltà di gestire saliva e secrezioni sono dati estremamente significativi di una possibile disfagia: la scialorrea, molte volte lamentata come eccesso di produzione di saliva, è, nella maggior parte dei casi, indice di difficoltà deglutitoria.

La valutazione ispettiva del cavo orale, inoltre, permette di rilevare lo stato di idratazione delle mucose, la presenza e la salute dei denti o l'efficienza di una eventuale pro-

FIGURA 1.
EAT-10^{7,8}.



EAT-10: Test per il monitoraggio della capacità deglutitoria

Cognome:	Nome:	Data:
Sesso:	Età:	

Obiettivo:

Il test EAT-10 aiuta a misurare le sue difficoltà di deglutizione. Può essere importante parlare con il suo medico per stabilire il trattamento adeguato ai suoi sintomi.

A. Istruzioni:

Risponda ad ogni domanda barrando il valore corrispondente all'entità del sintomo. Consideri che: 0= nessun problema e 4= problema serio.

<p>1) La difficoltà a deglutire mi ha causato una perdita di peso</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>6) Deglutire mi causa dolore</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>2) La difficoltà a deglutire mi rende difficile pranzare fuori casa</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>7) La difficoltà a deglutire mi riduce il piacere del pasto</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>3) Deglutire i liquidi mi risulta difficoltoso</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>8) Quando deglutisco, il cibo mi si ferma in gola</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>4) Deglutire cibi solidi mi risulta difficoltoso</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>9) Quando mangio tossisco</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>
<p>5) Ho difficoltà a deglutire i medicinali (pillole, compresse, capsule)</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>	<p>10) Deglutire mi genera ansia</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4</p>

B. Punteggio:

Sommi i singoli punteggi e scrivi il totale nelle caselle.
Punteggio totale (massimo 40 punti)

C. Cosa fare dopo:

Se il suo punteggio totale è pari o maggiore di 3, potrebbe avere problemi a deglutire in modo corretto e sicuro. Le consigliamo di condividere i risultati del test EAT-10 con il suo medico.

Referenze: sono state determinate la validità e l'affidabilità del questionario EAT-10. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, Leonard RJ. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Annals Otolaryngology & Laryngology* 2008; 117(12): 919-924

tesizzazione dentaria che, se usata durante l'alimentazione, deve essere adeguata e ben stabilizzata.

Elemento cruciale è la pulizia del cavo orale, non solo perché la presenza di residui di cibo può essere segno di deficit della fase orale e buccale ma perché il rilievo di infezioni richiede immediati provvedimenti terapeutici. Micosi e candidosi, infatti, riducono la sensibilità intraorale mentre la proliferazione di una flora batterica ecces-

siva, specialmente con presenza di batteri Gram negativi, viene attualmente ritenuta la principale causa di polmonite in caso di inalazione di cibo¹¹.

Un ulteriore punto molto importante dell'esame obiettivo è la ricerca di segni precoci di malnutrizione, in particolare se si è verificato un calo ponderale rispetto al peso abituale nei 3-6 mesi precedenti. A tal proposito, uno strumento molto utile nel setting della MG è il *Mini Nutritional*

Assessment nella sua versione *short form* (Fig. 2). Anch'esso messo a punto dalla Nestlé, è stato ampiamente validato nella letteratura internazionale e ha dimostrato di essere facilmente applicabile come strumento per la diagnosi precoce di malnutrizione in MG¹². Il riscontro di segni di malnutrizione impone l'avvio del paziente anche allo specialista di dietetica o nutrizione clinica per l'immediata correzione di questa condizione che rischia di condurre a un drammatico peggioramento della prognosi.

Test di screening della disfagia



Il sospetto di disfagia può essere ulteriormente indagato applicando un test di screening.

Fra i numerosi test proposti dalla letteratura, è di facile esecuzione il cosiddetto *Test del bolo d'acqua* proposto dalle linee guida SIGN, sebbene la validazione sia stata fatta per i soggetti con ictus, è attuabile in ambulatorio o al domicilio del paziente e presenta una sensibilità maggiore del 70% e una specificità del 22-66% riguardo la capacità di individuare soggetti a rischio di inalazione^{5,13}. Prevede tre *step*:

- **STEP I:** valutare se il paziente è sveglio e vigile, in grado di collaborare per almeno 15 minuti. Il test è positivo se il paziente non presenta tali condizioni di vigilanza e coscienza: in tal caso, andrà rivalutato dopo 24 ore;
- **STEP II:** valutare se il paziente presenta le seguenti caratteristiche:
 - ha un cavo orale pulito, libero di secrezioni e ristagni;
 - è in grado di produrre una tosse volontaria efficace;
 - è in grado di controllare la saliva;
 - è in grado di leccarsi le labbra;
 - è in grado di respirare senza difficoltà;
 - ha una voce normale (non umida, non gorgogliante, non rauca). Il test è positivo se anche uno solo dei punti non è soddisfatto;
- **STEP III:** test del bolo d'acqua. Se gli step precedenti sono stati superati si procede alla somministrazione per 3 volte di un cucchiaino da tè di acqua naturale a temperatura ambiente. Il

FIGURA 2.
MNA-short form ¹².

Mini Nutritional Assessment

Cognome: Nome:

Sesso: Et : Peso, kg: Altezza, cm: Data:

Completa lo schema riempiendo le caselle con gli appropriati numeri. Somma i punti per ottenere l'esito finale della valutazione.

Screening

A Presenta una perdita dell' appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficolt  di masticazione o deglutizione)

0 = Grave riduzione dell'assunzione di cibo
1 = Moderata riduzione dell'assunzione di cibo
2 = Nessuna riduzione dell'assunzione di cibo

B Perdita di peso recente (<3 mesi)

0 = perdita di peso > 3 kg
1 = non sa
2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg
3 = nessuna perdita di peso

C Motricit 

0 = dal letto alla poltrona
1 = autonomo a domicilio
2 = esce di casa

D Nell' arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici?

0 = s  2 = no

E Problemi neuropsicologici

0 = demenza o depressione grave
1 = demenza moderata
2 = nessun problema psicologico

F1 Indice di massa corporea (IMC) = peso in kg / (altezza in m)²

0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

SE L' IMC NON E DISPONIBILE, SOSTITUIRE LA DOMANDA F1 CON LA DOMANDA F2.
NON RISPONDERE ALLA DOMANDA F2 SE LA DOMANDA F1 E GI  STATA COMPLETATA.

F2 Circonferenza del polpaccio (CP in cm)

0 = CP inferiore a 31
3 = CP 31 o superiore

Valutazione di screening

(max. 14 punti)

12-14 punti: stato nutrizionale normale

8-11 punti: a rischio di malnutrizione

0-7 punti: malnutrito

Salvare

Stampare

Resetare

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges.* J Nutr Health Aging 2006; 10:456-465.

Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF).* J. Geront 2001;56A: M366-377.

Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. *Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status.* J Nutr Health Aging 2009; 13:782-788.

  Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

  Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M

Per maggiori informazioni: www.mna-elderly.com

chiere d'acqua (circa 50 cc) ed effettuando la stessa osservazione. In caso di positivit  del test, oltre all'invio del paziente a visita specialistica deglutologica, andr  sospesa ogni somministrazione per os, farmaci compresi, e ci  potrebbe richiedere, a discrezione del MMG, anche l'invio in pronto soccorso per l'alimentazione artificiale e la somministrazione di terapie.

Tuttavia va tenuto presente che il paziente disfagico al domicilio o presso RSA   prevalentemente un anziano e/o affetto da patologie degenerative con compromissione delle funzioni cognitive e che molto frequentemente presenta disfagia a insorgenza graduale per alimenti di consistenza liquida, ma mantiene una deglutizione funzionale di alimenti a maggiore consistenza. In questi casi, anche in presenza di alterazione della deglutizione dei liquidi, si consiglia di ripetere il III step, somministrando a cucchiaini un cibo di consistenza cremosa e in caso di negativizzazione del test, di proseguire con una alimentazione esclusivamente cremosa ⁶.

Valutazione della possibilit  di idratazione per os

La disidratazione, con tutto il suo corteo di gravi conseguenze,   la prima complicanza a manifestarsi in caso di disfagia. La necessit  di mantenere un'idratazione adeguata risulta quindi una priorit . A tal fine pu  essere utile eseguire una procedura al limite fra test e valutazione che, seppur pi  complessa, consente di determinare se   possibile idratare per os un paziente sospetto disfagico, e con quale consistenza, utilizzando liquidi addensati con gli appositi preparati dietologici o acque gelificate.

Al paziente vengono somministrate quantit  crescenti di acqua partendo da mezzo cucchiaino da t  e ripetendo ogni somministrazione tre volte secondo lo schema riportato in Tabella II: se il paziente riesce a bere 3 bicchieri d'acqua senza segni di aspirazione si pu  ritenere con sufficiente sicurezza che possa idratarsi per os con liquido.

Se durante qualche prova si rileva aspirazione o segni importanti di penetrazione si procede a progressiva aggiunta di addensante fino a determinare la consistenza che

paziente dovr  essere preventivamente posto in posizione seduta o, se allattato, con il busto ad almeno 80 . L'operatore posizioner  delicatamente indice e medio a livello della linea mediana della cartilagine tiroide per avvertire il sollevamento della laringe durante la deglutizione. Il test   positivo se si rileva

assenza dell'elevazione laringea e quindi dell'atto deglutitorio, e/o comparsa di tosse e/o tosse ritardata e/o alterazione della qualit  della voce valutata invitando il paziente a fare un vocalizzo con una "A" prolungata. Se il test   normale la prova viene ripetuta facendo bere al paziente, senza interruzione, un bic-

TABELLA 1.

Schema per la determinazione della consistenza ideale per l'idratazione per os.

		H ₂ O	+add	++add	+++add	No idratazione
1/2 Cucchiaino	2 ml	— — — — —				
Cucchiaino	4 ml		— — — — —			
Cucchiaino	8 ml			— — — — —		→ KO
Bicchiera	50 ml		— — — — —			
Idratazione				OK		

+add: consistenza sciroppo, ++add: consistenza crema, +++add: acqua gelificata. Ogni somministrazione viene ripetuta 3 volte.

consente di completare la prova uscendo dalla riga inferiore dello schema, corrispondente alla possibilità di idratazione per os: la densità raggiunta per superare la batteria di prove sarà quella da adottare nella dieta (freccia continua).

Se anche la somministrazione di liquido sotto forma di acqua gelificata o alla densità budino non consente il superamento di tutta la batteria di prove, si esce dalla parte destra dello schema, indice di impossibilità di sufficiente idratazione per os e di necessità di idratazione supplementare con sondini o fleboclisi (freccia tratteggiata)^{14 15}.

La visita deglutologica

La valutazione deglutologica è di competenza dei medici foniatrici, degli otorinolaringoiatri opportunamente formati e dei medici che abbiano conseguito il Master Universitario in Deglutologia, attualmente attivo presso le Università di Torino e di Pisa¹⁶. Seppur

il numero di tali specialisti non sia molto elevato, è in costante aumento e sono in genere reperibili sia presso le strutture ORL universitarie che presso molti servizi ORL ospedalieri nonché in servizi ambulatoriali Audiofoniatrici.

La visita ambulatoriale si avvale innanzitutto del prezioso contributo anamnestico fornito dal MMG, utile per inquadrare il paziente e per indirizzare le successive indagini.

Si effettua, inizialmente, una valutazione di massima del livello di vigilanza e delle capacità comunicative del paziente seguita dalla valutazione anatomica e funzionale del distretto bucco-linguo-facciale che parte dall'ispezione del cavo orale per poi saggiare le prassie bucco-facciali, la motilità del velo del palato, la funzionalità dello sfintere velofaringeo, i movimenti della mandibola, il controllo muscolare del capo.

Trattandosi in gran parte di pazienti con alla base una patologia neurologica, particolare attenzione viene posta alla valutazione

di segni di deficit dei nervi cranici V, VII, IX, X e XII, che intervengono nella deglutizione, nonché alla ricerca di riflessi e risposte automatiche significative di compromissione neurologica.

In particolare si verifica la presenza dei normali riflessi di deglutizione, del vomito e della tosse e si osserva l'eventuale comparsa di riflessi arcaici e risposte automatiche patologiche.

L'esame obiettivo, a seconda dei casi, può essere completato dalla somministrazione di piccole quantità di cibo cremoso, liquido e solido per una prima valutazione indiretta della deglutizione e per esaminare la masticazione^{2 3}.

La valutazione strumentale

La valutazione specialistica deglutologica può avvalersi di diversi esami strumentali quali la videoregistrazione dell'immagine fluoroscopica, la scintigrafia oro-farin-

FIGURA 3.

Immagini di FEES. a) Ristagno di cibo cremoso e saliva presso lo sfintere esofageo superiore e nei seni piriformi. b) ristagno di cibo solido alla base della lingua e nelle vallecole glossoepiglottiche. c) inalazione di cibo cremoso.

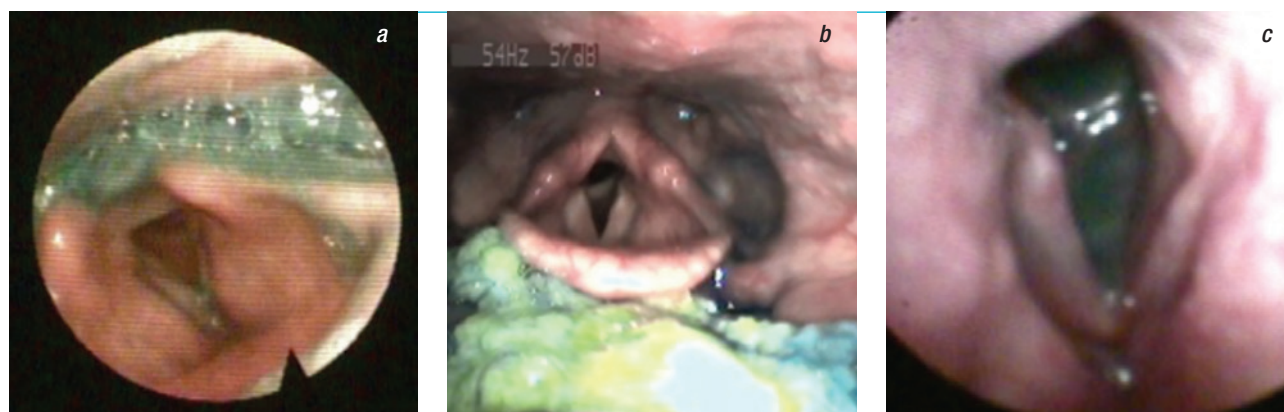
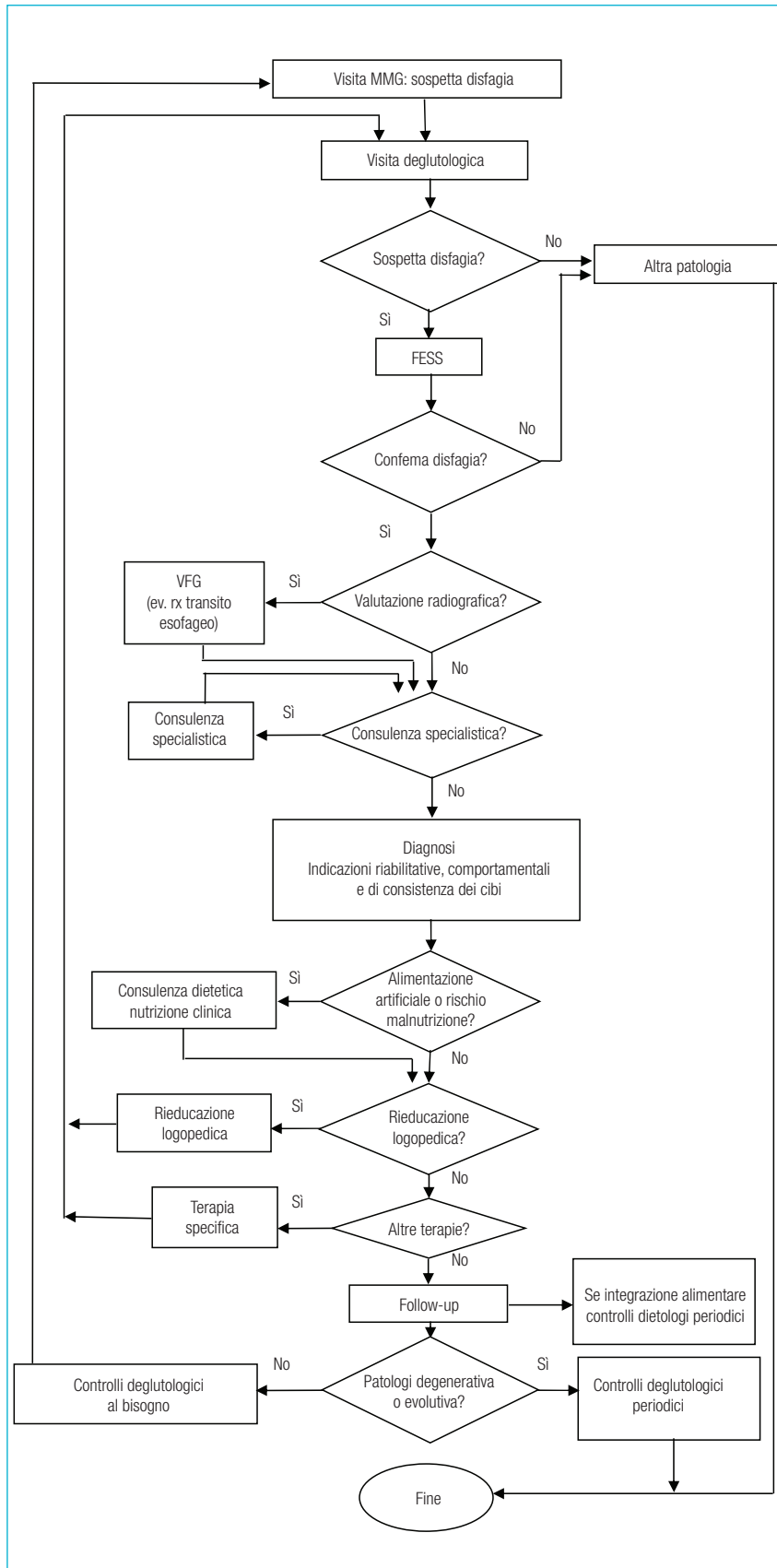


FIGURA 4.
Flow-chart diagnostica della disfagia.



gea, l'elettromiografia della deglutizione, la manometria e la pHmetria esofagea, l'ultrasonografia del collo ma gli esami ritenuti più utili, secondo tutte le linee guida in tema di disfagia ^{5 13 17}, sono la videofluorografia digitale (VFG) e lo studio fibroendoscopico della deglutizione (FEES: *Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing*).

La VFG, abbinabile secondo necessità allo studio del transito esofago-gastrico, è un esame radiologico condotto con una particolare apparecchiatura in grado di acquisire da 8 a 25 immagini al secondo di buona qualità (almeno 1024 x 1024 pixel) e viene ritenuto il *golden standard* in tema di valutazione strumentale della deglutizione. Sebbene sia utilizzabile in pazienti di tutte le età, non è disponibile ovunque in quanto richiede attrezzature dedicate e personale specificamente preparato ¹⁸.

La FEES, per contro, necessita solo di un fibroscopio per laringoscopia a fibre ottiche flessibili, eventualmente collegato ad apparati di videoregistrazione, e di piccole porzioni di cibi delle varie consistenze che vengono somministrati durante l'esame e può essere eseguito sia ambulatorialmente che al domicilio del paziente.

Tale esame consente l'osservazione diretta della fase 3 della deglutizione (stadio faringeo), lo studio della situazione locale post-deglutitoria, il rilievo di fenomeni di penetrazione e/o aspirazione di cibo o la presenza di ristagno post-deglutitorio ¹⁹⁻²¹.

Nella pratica clinica consente di rilevare aspetti non solo anatomici locali ma soprattutto funzionali della deglutizione con importanti ricadute terapeutiche e riabilitatorie (Fig. 3): valutazione della durata della fase orale, latenza o assenza del riflesso di deglutizione faringeo, presenza di eventuale scolo pre-deglutitorio, valutazione dell'efficacia della tosse volontaria, valutazione dell'effetto di detersione di successive deglutizioni "a vuoto", presenza di tosse post-deglutitoria riflessa e sua efficacia, durata complessiva dell'atto deglutitorio e comparsa di fatica con il ripetersi delle prove. Inoltre, è possibile effettuare la ripetizione delle prove con posture di compenso e/o utilizzando cibi di una specifica consistenza ¹⁵.

L'iter diagnostico descritto viene riassunto nella flow-chart in Figura 4.

Messaggi chiave

1. Il sospetto diagnostico di disfagia orofaringea viene posto molto spesso dal MMG.
2. La disfagia orofaringea può essere sospettata con una attenta anamnesi che indaghi le modalità alimentari del paziente.
3. Il MMG può ricorrere a un questionario strutturato, l'EAT-10, per diagnosticare una probabile disfagia e quindi avviare il paziente allo specialista foniatra.
4. Il test del bolo d'acqua può essere facilmente effettuato al letto del paziente e presenta sensibilità maggiore del 70% e specificità del 22-66% riguardo la capacità di individuare soggetti a rischio di inalazione.
5. La valutazione specialistica deglutologica compete ai medici foniatri, agli Otorinolaringoiatri opportunamente formati e ai medici che abbiano conseguito il Master Universitario in Deglutologia.
6. La valutazione strumentale della deglutizione ritenuta il *gold standard* è la Videofluorografia digitale, eventualmente estesa all'esofago, che richiede preliminarmente una valutazione clinica specialistica deglutologica. Parimenti utile, e praticabile anche a domicilio del paziente, è lo studio fibroendoscopico della deglutizione (FEES).

Bibliografia:

- 1 Rasetti C, Mastronuzzi T, Ubaldi E. *Il problema disfagia nelle cure primarie*. Rivista SIMG 2017;24(5):77-83.
- 2 Schindler O, Ruoppolo G, Schindler A. *Deglutologia*. 2^a edn. Omega 2011.
- 3 Spadola Bisetti M. *Le disfagie neurogene*. In: Ruoppolo G, Schindler A, Amitrano A, et al., eds. *Manuale di foniatria e logopedia*. Roma: Società Editrice Universitaria 2012, pp. 348-53.
- 4 Hammond CAS, Goldstein LB. *Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006;129(1 Suppl):154S-68.
- 5 Federazione Logopedisti Italiani (F.L.I.). *Linee Guida sulla gestione del paziente disfagico adulto in Foniatria e Logopedia - 2007*.
- 6 Regione Piemonte - Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (2013). *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Disfagia*. <http://www.regione.piemonte.it/sanita>.
- 7 Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ et al. *Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10)*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2008;117: 919-24.
- 8 Schindler A, Mozzanica F, Monzani A, et al. *Reliability and validity of the Italian Eating Assessment Tool*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2013;122:717-24.
- 9 Logemann JA. *Dysphagia: evaluation and treatment*. Folia Phoniatri Logop 1995;47:140-64.
- 10 Travalca Cupillo B, Sukkar S, Spadola Bisetti M, a cura di. *Disfagia.eat. Quando la deglutizione diventa difficile*. Omega 2001.
- 11 Tada A, Miura H. *Prevention of aspiration pneumonia (AP) with oral care*. Arch Gerontol Geriatr 2012;55:16-21.
- 12 Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. *Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): a practical tool for identification of nutritional status*. J Nutr Health Aging 2009;13:782-8.
- 13 Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. *Management of patients with stroke: identification and management of dysphagia - 2010*.
- 14 Guatterie M, Lonzano V. *Test de capacité fonctionelle de la deglutition in Troubles de deglutition après accident vasculaire cérébral: évaluation et prise en charge*. Journal de Réadaptation Médicale 1999;19:93-7.
- 15 Spadola Bisetti M, Schindler A. *Atlante di Deglutologia endoscopica*. Omega 2005.
- 16 Schindler A, Biondi S, Farneti D, et al. *La valutazione fibroendoscopica della deglutizione. Position statement del GISD (Gruppo Italiano Studio Disfagia)*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009;3:6-9.
- 17 Gomes GF, Rao N, Brady S, et al. *Gold-Standard? Analysis of the videofluoroscopic and fiberoptic endoscopic swallow examinations*. J Applied Res 2003;3:89-96.
- 18 Rugi MG. *Role of videofluoroscopy in evaluation of neurologic dysphagia*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2007;27(6):306-16.
- 19 Langmore SE, McCulloch TM. *Examination of the pharynx and larynx and endoscopic examination of pharyngeal swallowing*. In: Perlman AL, Schulze-Delrieu K, eds. *Deglutition and its disorders*. San Diego-London: Singular Publishing Group Inc.1997, pp. 201-26.
- 20 Langmore SE, Schatz K, Olson N. *Endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing and aspiration*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:678-81.
- 21 Neubauer PD, Hersey DP, Leder SB. *Pharyngeal residue severity rating scales based on fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing: a systematic review*. Dysphagia 2016;31:352-9.

L'immunoterapia in oncologia

Patrizia Giannatempo

Oncologo Medico, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

video

<http://bit.ly/ImmunoterapiaInOncologia>



Immunotherapy in oncology

Summary. Immunotherapy, and in particular the immune-checkpoint inhibitors, represent a new pillar in cancer therapy. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), Programmed Death 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) checkpoint inhibitors have been showed to have a relevant clinical value in a large number of solid tumors, leading to an improvement of progression free survival and overall survival in comparison to standard chemotherapy. Safety analysis showed that immunotherapy is well-tolerated and the most common side effects are usually manageable. Moreover, several trials reports a better quality of life in patients treated with immunotherapy compared to patients treated with standard chemotherapy. However, across different solid tumors, the immune-checkpoint inhibitors efficacy is limited to a relative small number of patients and for this reason, the identification of positive or negative predictive biomarkers represents an urgent need. In this review, we summarize the latest evidence on the mechanism of action, role, potential predictive biomarkers and safety of immunotherapy in patients with cancer.

Meccanismo d'azione di immunoterapia

Il sistema immunitario svolge un ruolo vitale nel regolare la crescita dei tumori. Alcuni tipi di risposte infiammatorie possono promuovere la crescita del tumore, mentre una risposta immunitaria adattativa specifica nei suoi confronti può potenzialmente eliminare il tumore stesso. Le neoplasie maligne hanno la capacità di eludere il sistema immunitario, proliferare e metastatizzare. **L'obiettivo dell'immunoterapia è quello di sfruttare la specificità e la memoria a lungo termine della risposta immunitaria adattativa per ottenere una regressione tumorale duratura e una possibile cura, anche se, a oggi, questo è stato ottenuto solo in un piccolo sottogruppo di pazienti.**

Sono stati studiati diversi approcci all'immunoterapia (Fig. 1). Questi includono la somministrazione di citochine esogene o di vaccini terapeutici per aumentare la frequenza delle cellule T tumore-specifiche, il trasferimento adottivo di cellule effettrici tumore-specifiche e, più recentemente, l'applicazione di una varietà di inibitori dei checkpoint immunitari e agonisti della co-stimolazione dei recettori per superare i meccanismi immunosoppressivi indotti dal tumore (vedi paragrafo successivo). Alcuni approcci hanno avuto più successo di altri per ragioni che stanno diventando evidenti

e queste osservazioni hanno portato a un eccitante risveglio nella ricerca clinica per sviluppare strategie immunoterapeutiche più efficaci.

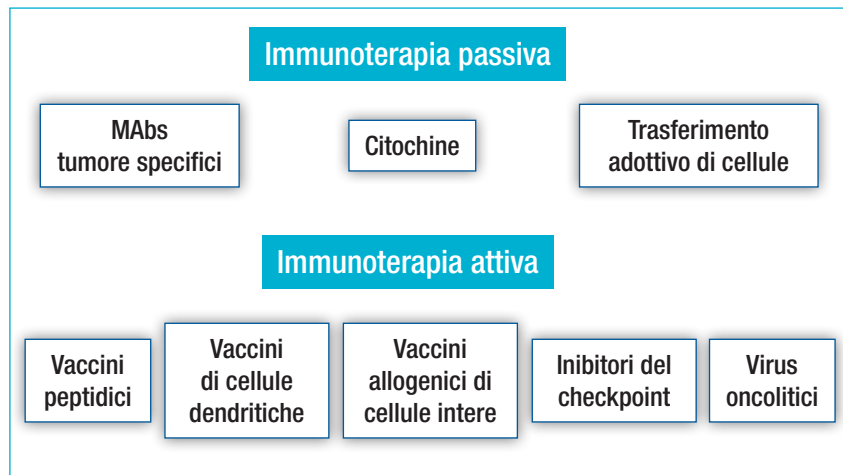
Da tempo infatti sappiamo che il sistema immunitario e le cellule maligne coesistono spesso in un equilibrio dinamico, e la complessa interazione tra tumore in crescita e sistema immunitario può determinare il decorso della malattia (Fig. 2) ¹. I tumori devono sviluppare la capacità di eludere il sistema immunitario per proliferare e metastatizzare. **La teoria della sorveglianza immunitaria suggerisce che il sistema immunitario è proattivamente in grado di eliminare le cellule anormali e prevenire la formazione del cancro nel corpo.** Gli studi hanno dimostrato che i pazienti con funzione immunitaria compromessa o soppressa sono esposti ad aumentato rischio di sviluppare il cancro ². Inoltre, anche se controverso, l'uso di agenti immunosoppressivi è stato associato a un aumento dell'incidenza di alcuni tumori. Chiaramente la risposta immunitaria adattativa è in grado di controllare la crescita di alcuni tumori, come evidenziato dall'osservazione che la presenza di linfociti infiltranti il tumore (TIL) spesso è associata a una sopravvivenza maggiore (OS) ³. Tuttavia, il sistema immunitario è reso meno efficace con la crescita dei tumori.

Il processo di immunoeediting del cancro è

un processo dinamico avviato dalle cellule tumorali in risposta all'immunosorveglianza del sistema immunitario; esso può essere concettualizzato da un movimento alternato che bilancia la protezione immunitaria con l'evasione immunitaria ⁴. **L'immunoeediting del cancro comprende tre fasi: eliminazione, equilibrio e fuga.** Nella fase di eliminazione le cellule tumorali sono identificate e distrutte efficacemente dal sistema immunitario. Nella fase di equilibrio il sistema immunitario non è in grado di eliminare completamente tutte le cellule tumorali, ma è in grado di controllare o prevenire ulteriori crescite. Nella fase di fuga il sistema immunitario non è in grado di eliminare e controllare la crescita del tumore perché le cellule tumorali si sono evolute sotto la pressione selettiva del sistema immunitario e quelle cellule che hanno acquisito la capacità di sopprimere o eludere la risposta immunitaria continuano a proliferare e a diffondersi (Fig. 2). L'obiettivo dell'immunoterapia del cancro è quello di potenziare o ripristinare la capacità del sistema immunitario di rilevare e distruggere le cellule tumorali superando i meccanismi con cui i tumori eludono e sopprimono la risposta immunitaria; in sostanza **l'immunoterapia sposta l'equilibrio in favore della protezione immunitaria.** I segni distintivi della rispo-

FIGURA 1.

Gli approcci immunoterapici del cancro sono classificati in attivi e passivi (da Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara S. *Harnessing the immune system to improve cancer therapy. Ann Transl Med* 2016;4:261, mod.).



sta immunitaria adattiva sono la specificità e la memoria a lungo termine, che, quando presenti, possono portare a risposte terapeutiche durature.

L'approccio tradizionale all'immunoterapia è stato quello di aumentare il numero delle cellule T tumorali specifiche attraverso la somministrazione di vaccini tumorali, citochine come l'interleuchina (IL)-2 e il trasferimento adottivo di TIL. Nell'ultimo decennio, gli sforzi per migliorare la presentazione degli antigeni tumorali al siste-

ma immunitario si sono concentrati sulle cellule presentanti l'antigene (APC), come le cellule dendritiche mieloidi (DC). Un altro approccio che è stato studiato consiste nell'innescare l'attivazione immunitaria innata e l'infiammazione nel microambiente tumorale con agenti come gli interferoni di tipo 1 (IFN) e agonisti del recettore Toll-like (TLR).

Più recentemente, grazie a una migliore comprensione dei meccanismi di regolazione immunitaria, mediata dall'anti-

gene associato ai linfociti T citotossici 4 (CTLA-4), dal ligando di morte cellulare programmata 1 (PDL-1), dall'indoleammina-2,3-diossigenasi (IDO), dalle cellule T regolatorie (Treg) e dalle cellule soppressive derivate da mieloidi (MDSC), si è assistito allo sviluppo di agenti in grado di modulare i cosiddetti "checkpoint immunitari" e di nuove strategie per esaurire le Treg e le MDSC (Fig. 3). Gli inibitori dei checkpoint immunitari hanno generato entusiasmo perché questi agenti sembrano superare gli stessi meccanismi che i tumori mettono in atto per sopprimere la risposta immunitaria antitumorale. Alcune di queste modalità sono state testate clinicamente per decenni, mentre altre sono nuove, e anche alcune delle strategie più vecchie sono state rivisitate con nuove applicazioni basate sulla nostra attuale comprensione dell'immuno-oncologia.

Inibitori di checkpoint immunitario

Numerose vie segnalatorie inibitorie del sistema immunitario sono utilizzate per mantenere l'auto-tolleranza e l'omeostasi: le molecole coinvolte in tali vie sono definite collettivamente checkpoint immunitari. Il ruolo primario dei checkpoint immunitari è proteggere i tessuti dai danni quando il sistema immunitario risponde ai patogeni e mantenere la tolleranza agli auto-antigeni (cioè prevenire l'autoimmunità). Questo è principalmente ottenuto regolando la funzione di attivazione o quella effettrice delle cellule T. Un numero crescente di prove dimostra che un meccanismo primario attraverso il quale i tumori sfuggono al sistema immunitario è l'ingaggio di checkpoint immunitari. Ciò ha stimolato lo sviluppo di molti nuovi agenti capaci di modularli o, viceversa, in grado di modulare recettori co-stimolatori della risposta immunitaria.

Il primo recettore checkpoint che è stato studiato e testato con successo come bersaglio di una immunoterapia è CTLA-4⁵. Esso è espresso su cellule T attivate e la sua funzione primaria è quella di down-regolare l'estensione dell'attivazione dei linfociti T contrastando il segnale co-stimolatorio erogato da CD28⁶. Sia CTLA-4 sia CD28 condividono gli stessi ligandi, CD80 (noto anche

FIGURA 2.

Le tre fasi del processo di immunoeediting del cancro (da Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity* 2004;21:137-48).

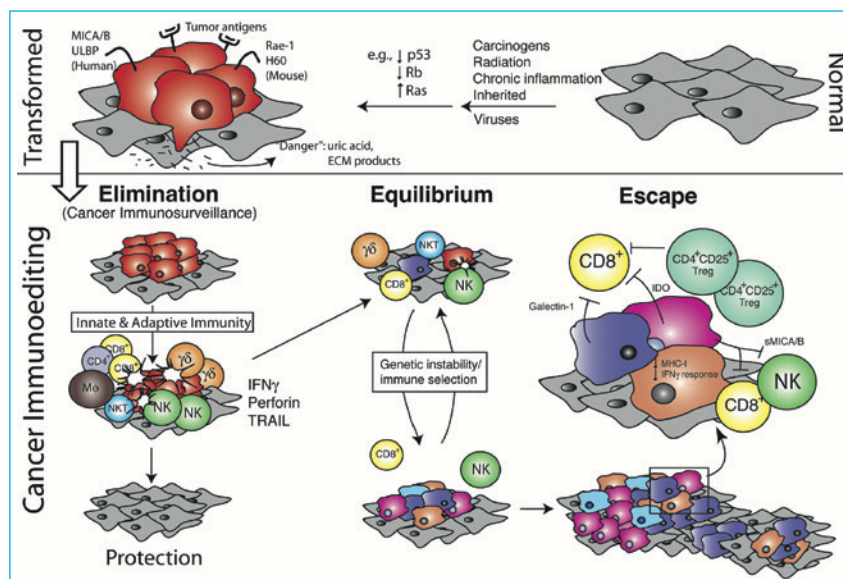
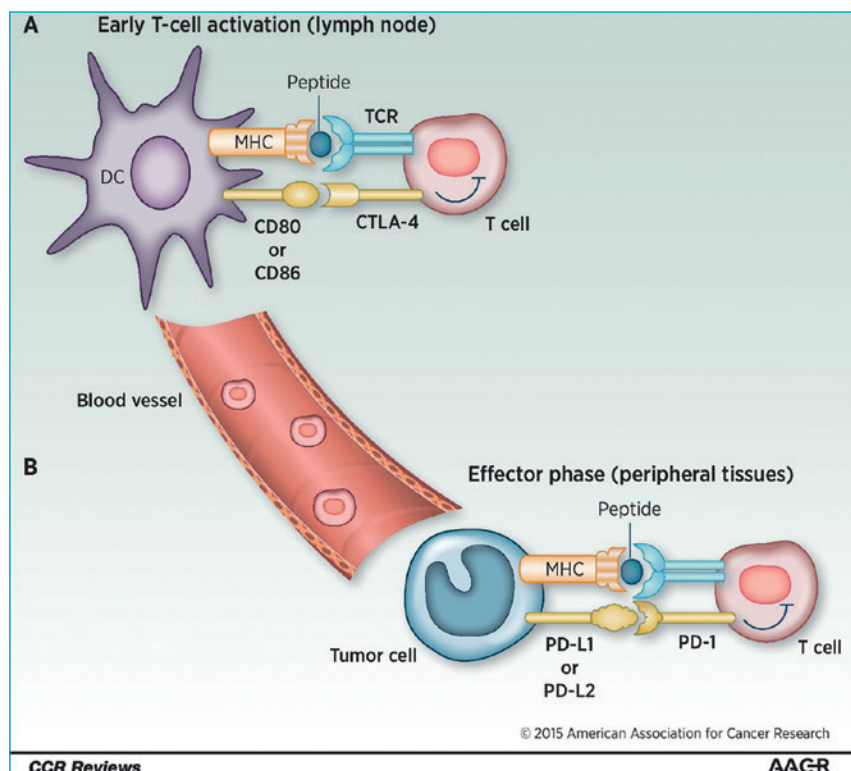


FIGURA 3.

CTLA-4 and PD-1/PD-L1 checkpoint blockade. A, after antigen recognition occurs, CTLA-4 expressed on T cells at the time of the initial response to antigen binds to B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) and regulates the early stage of T-cell activation by inhibiting PI3K signaling, binding phosphatases SHP-2 and PP2A, and blocking microcluster formation. B, PD-1 expressed on activated T cells binds to PD-L1 (B7-H1/CD274) and PD-L2 (B7-CD/CD273), thus limiting T-cell activation in peripheral tissue after inflammatory response by recruiting inhibitory phosphatase SHP-2, decreasing expression of antiapoptotic protein BCL-XL, and inhibiting PI3K/AKT (by permission from the American Association for Cancer Research: Anagnostou VK, Brahmer JR. *Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res.* 2015 Mar 1;21(5):976-84. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1187).



come B7.1) e CD86 (noto anche come B7.2); tuttavia, CTLA-4 ha un'affinità più elevata per questi ligandi e pertanto supera CD28 per il legame con il ligando, attenuando e limitando così la risposta delle cellule T⁶. Il ruolo critico di CTLA-4 nel mantenere l'attivazione delle cellule T sotto controllo è dimostrato dal fenotipo di iperattivazione immunitaria sistemica letale di topi knockout CTLA-4. Ipilimumab, un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, è stato il primo inibitore di un checkpoint immunitario a ricevere l'approvazione della FDA per il trattamento del melanoma avanzato. Tremelimumab, un altro anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, è in fase di sviluppo II in una varietà di tumori solidi. Questi anticorpi si legano a CTLA-4 e bloccano il suo segnale immunosoppressivo. Di conseguenza, le cellule T attivate, incluse

quelle attivate dagli antigeni tumorali, possono continuare a proliferare, produrre citochine ed esercitare le loro funzioni effettrici citotossiche nel microambiente tumorale. Questo a volte può portare a eventi avversi indesiderati correlati al sistema immunitario causati da una reazione autoimmune ai tessuti normali.

Successivamente sono stati studiati e testati un altro recettore di checkpoint immunitari, il recettore di morte programmata 1 (PD1) e i suoi ligandi, il ligando di morte cellulare programmato 1 (PD-L1) e il ligando di morte cellulare programmato 2 (PD-L2)⁵. Analogamente a CTLA-4, PD-1 gioca un ruolo chiave nel regolare e mantenere l'equilibrio tra l'attivazione delle cellule T e la tolleranza immunitaria. A differenza di CTLA-4, tuttavia, PD-1 è ampia-

mente espresso e può essere trovato, oltre che sulla superficie delle cellule T, anche su quella delle cellule B e NK⁷. Mentre CTLA-4 regola principalmente l'attivazione delle cellule T nei tessuti linfatici, il ruolo principale di PD-1 è di limitare l'attività delle cellule T nei tessuti periferici durante una risposta immunitaria cellulo-mediata o infiammatoria. I tumori possono sfruttare questo checkpoint e rendere i TIL, in particolare le CTL e le cellule NK, incapaci di uccidere. Il ligando PD-L1 è comunemente sovraregolato su diversi tumori solidi umani, tra cui il melanoma, il polmone e i tumori ovarici. Diversi farmaci anti-PD1/anti-PD-L1, tra cui atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab e durvalumab, sono in varie fasi di sviluppo clinico e/o approvati per determinati tipi tumorali.

Effetti collaterali da immunoterapia

La nuova classe di farmaci inibitori dei checkpoint immunitari è generalmente ben tollerata, ma presenta un profilo di sicurezza nuovo rispetto alle terapie antitumorali con cui si è finora confrontata la classe medica. Il riconoscimento tempestivo degli eventi avversi e la loro adeguata gestione è fondamentale per l'esito stesso della terapia.

Gli eventi avversi correlati al trattamento immunoterapico (irAE) sono tossicità causate da un'attivazione non specifica del sistema immunitario e possono interessare tutti gli organi (Fig. 4). Le tossicità di grado ≥ 3 si verificano nel 43% dei pazienti che assumono ipilimumab e $\leq 20\%$ assumendo agenti PD-1/PD-L1. Vi è una significativa variazione di incidenza e gravità delle tossicità a seconda della patologia oncologica di base⁸.

Alcuni dei meccanismi che sono alla base dello sviluppo della tossicità autoimmune – in particolare quelli guidati dall'attività delle cellule TCD8 positive – si sovrappongono a quelli responsabili degli effetti terapeutici dei farmaci. Tuttavia, l'esatta patogenesi della tossicità immunitaria non è chiara e molte altre cellule infiammatorie, come i linfociti Th17 sono coinvolte⁹.

Gli irAE cutanei, intestinali, endocrini, polmonari e muscoloscheletrici sono relativamente comuni, mentre gli irAE cardiovascolari, ematologici, renali, neurologici

FIGURA 4.

Eventi avversi rappresentativi correlati all'immunità osservati con bloccanti del checkpoint immunitario (da Lee Ventola C. *Cancer Immunotherapy, Part 2: Efficacy, Safety, and Other Clinical Considerations*. P&T 2017;42:452-63, mod.).



e oftalmologici sono ben riconosciuti, ma si verificano molto meno frequentemente (Tab. I). Poiché gli irAE che mettono in pericolo la vita dei pazienti sono rari e possono mimare altre condizioni più note, c'è una crescente consapevolezza della necessità di educare sia l'oncologo sia le comunità dei medici di medicina generale nel riconoscere e trattare adeguatamente e tempestivamente questi irAE.

Gli eventi avversi immuno-correlati pos-

sono avere un inizio ritardato e una durata prolungata rispetto agli eventi avversi derivanti dalla chemioterapia, in parte a causa di differenze farmacodinamiche. Pertanto, i medici devono rimanere vigili sulle diverse presentazioni cliniche degli irAE e sulla possibilità che i pazienti possano presentarsi con irAE in ritardo nel corso del trattamento e – in alcuni casi – mesi o addirittura anni dopo la sospensione del trattamento.

È fondamentale informare sempre l'oncologo di riferimento di eventuali eventi avversi riferiti da un paziente e confrontarsi con l'oncologo sulla loro gestione.

La selezione dei pazienti – I biomarcatori

Recenti dati pubblicati hanno chiaramente indicato che l'immunoterapia (anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1) rappresenta un'importante opzione terapeutica per i pazienti con melanoma, tumore a non a piccole cellule del polmone, tumore del colon, tumore a cellule chiare del rene e tumore uroteliale della vescica. Tuttavia, nonostante i promettenti risultati del trattamento, un numero significativo di pazienti non riesce a ottenere benefici clinicamente significativi. Solo il 20% dei pazienti cross-patologia ottengono un beneficio clinico dall'immunoterapia, ma in questa percentuale è elevato il numero di pazienti che grazie al trattamento immunoterapico diventano lungo sopravvissuti.

Per questa ragione nell'era della medicina di precisione, l'identificazione di fattori predittivi affidabili per selezionare pazienti che più probabilmente traggono beneficio da un trattamento con agenti immunitari è una sfida cruciale e aperta in oncologia, considerando anche il costo di queste molecole e il loro impatto sui sistemi sanitari.

A oggi gli unici biomarcatori approvati dall'*European Medicines Agency* (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* FDA sono:

- PD-L1 solo per il tumore non a piccole cellule del polmone;
- l'instabilità dei micro satelliti per il carcinoma del colon-retto (MSI).

Espressione di PD-L1

L'espressione di PD-L1 su cellule tumorali valutata mediante immunocistochemica (IHC) è stata inizialmente identificata come biomarcatore per la previsione della risposta al trattamento con terapie anti-PD-1/anti-PD-L1 e questo argomento è stato ampiamente studiato su diversi tipi di tumore con risultati contrastanti.

L'insieme dei dati ottenuti finora suggeriscono che i pazienti con melanoma con tumori PD-L1 basso/assente non rispondono all'immunoterapia, così come quelli

TABELLA I.

Tossicità immuno-correlate (da Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv119-42, mod.).

Tipo di tossicità	% di pazienti (tossicità di tutti i gradi)	Tossicità grado 3-4
Rash	15-24	< 3
Prurito	13-35	< 2,5
Vitiligo	8	0
Patologia tiroidea (ipotiroidismo)	5-21	0
Epatotossicità	5-10	1-2
Gastro-intestinale (diarrea)	27-54	1-6
Polmonite autoimmune	20-30	2-9
Neurologica	1-3,8	0
Cardiaca	< 1	0
Reumatologica	2-12	0
Renale	1-4,9	1,7
Oculare	< 1	0
Ematologica	< 1	0

con alta espressione di PD-L1, ma alcuni pazienti con melanoma negativo PD-L1 ottengono risposte a farmaci anti PD-1 e addirittura possono diventare pazienti lungo sopravvissuti e per questa ragione un'espressione di PD-L1 bassa/assente non esclude un trattamento con anticorpi anti-PD1 nel melanoma. Inoltre, l'assenza di beneficio in alcuni pazienti con melanoma positivo per PD-L1 implica che altri meccanismi molecolari siano coinvolti nella resistenza all'inibizione del checkpoint.

Al contrario del melanoma, l'espressione di PD-L1 nel tumore non a piccole cellule polmonari (NSCLC) è un forte predittore di risposta all'immunoterapia nella prima linea di trattamento metastatico.

Il ruolo dei linfociti infiltranti il tumore

Partendo dall'osservazione che i tumori "infiammati" (con abbondante infiltrato di cellule immunitarie) di solito rispondono meglio agli agenti immunitari rispetto ai tumori "freddi" (con basso numero di cellule immunitarie nel tumore), il ruolo dei TIL come fattore predittivo per la selezione del paziente è stato studiato nel melanoma e in altri tipi di tumore: un'alta densità di TIL in campioni tumorali ottenuti dopo

la seconda dose di ipilimumab è correlata all'aumentata attività di questo farmaco¹¹ e le migliori risposte a pembrolizumab sono state osservate in pazienti con melanoma con maggiore densità di CD8 + all'interno del tessuto tumorale pre-trattamento¹². Un'analisi retrospettiva eseguita su biopsie da pazienti con melanoma trattati con pembrolizumab ha mostrato che la positività di PD-L1 con contemporanea elevata CD8 + TIL nel tessuto tumorale è associata alla risposta¹².

Carico mutazionale totale

Le migliori risposte agli agenti immunitari sono state osservate nei melanomi, nei NSCLC e nei tumore uroteliali della vescica, tutti e tre ampiamente correlati all'esposizione cronica a mutageni (luce ultravioletta e carcinogeni del fumo, rispettivamente). È stato ipotizzato che i tumori con un gran numero di mutazioni del genoma somatico sviluppino una risposta delle cellule T specifica per i neoantigeni tumorali più elevata che si traduce in una maggiore suscettibilità all'immunoterapia¹³. Per questo motivo, il carico mutazionale totale (TMB) rappresenta un nuovo candidato come biomarker di risposta agli agenti immunitari. Diversi

studi hanno esplorato la correlazione tra TMB elevato (valutata mediante tecnica di sequenziamento dell'intero esoma) e beneficio di anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD-1. Un TMB > 100 mutazioni somatiche è correlato con aumentate risposte e sopravvivenza in alcuni tumori come melanoma, tumore polmonare e tumore della vescica¹⁴. Il carico mutazionale è un biomarker molto promettente limitato da barriere di costo e requisiti informatici correlati al test di sequenziamento dell'intero esoma.

L'instabilità dei microsatelliti

L'instabilità dei microsatelliti (MSI) è un marcatore molecolare di un sistema difettoso di riparazione dei disallineamenti (dMMR) e si verifica in circa il 15% dei tumori del colon-retto (CRC). Nella fase iniziale del CRC, il MSI identifica un gruppo di tumori con una prognosi migliore, mentre nella malattia metastatica sembra conferire una prognosi negativa. Il MSI è più comunemente causato da iper-metilazione del promotore MLH1 (circa due terzi dei CRC MSI-H). Tuttavia, potrebbe anche essere dovuto a mutazioni costituzionali autosomiche dominanti nel DNA MMR nella sindrome di Lynch. I pazienti

Messaggi chiave

1. L'immunoterapia ha rivoluzionato la storia naturale di alcuni tipi di tumori.
2. I meccanismi di azione dell'immunoterapia non sono ancora completamente noti.
3. La tossicità da immunoterapia è maneggevole ma occorre una preparazione degli specialisti per riconoscerla e trattarla adeguatamente.
4. Fondamentale è identificare i pazienti responsivi dai non responsivi all'immunoterapia grazie all'utilizzo di biomarcatori.

GLOSSARIO	
ALK	<i>Anaplastic Lymphome Kinase</i>
APC	Cellule che presentano l' antigene
CRC	Tumori del colon retto
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
dMMR	Sistema difettoso di riparazione dei disallineamenti
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
IDO	Indoleamina-2, 3-diossigenasi
IL-2	Interleuchina
IFN	Interferoni di tipo 1
irAE	Eventi avversi correlati al trattamento immunoterapico
MDSC	Cellule soppressorie derivate da mieloidi
MSI	Instabilità dei microsattelliti
NSCLC	Tumore non a piccole cellule polmonari
OS	Sopravvivenza globale
PD-L1	<i>Programmed Death 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand-1</i>
TIL	Linfociti infiltranti il tumore
TLR	Agonisti del recettore toll-like
TMB	Carico mutazionale totale
TPS	Punteggio della proporzione tumorale
Treg	Cellule T regolatorie

con malattia metastatica e dMMR e MSI-elevato (MSI-H) hanno una prognosi sfavorevole a causa della bassa efficacia della chemioterapia tradizionale correlata all'elevato carico mutazionale, carico di neoantigeni del tumore e infiltrazione delle cellule immunitarie. Ciò può giustificare una risposta antitumorale immune endogena, controbilanciata dall'espressione di segnali immunitari inibitori, come PD-1 o PD-L1. Sulla base di queste considerazioni, i CRC MSI-H sembrano essere particolarmente sensibili all'immunoterapia. Diversi rapporti pubblicati di recente hanno dimostrato il ruolo dell'inibitore del checkpoint

immunitario anti PD1 in pazienti con CRC metastatici progressivi con dMMR¹⁴.

Le sfide future

Attualmente, il campo dell'immunoterapia è uno dei filoni di ricerca più promettenti nel tentativo di sviluppare trattamenti a lungo termine per il cancro. **Le possibilità di combinazioni sinergiche con trattamenti mirati di radioterapia, chemioterapia e piccole molecole hanno anche svelato innumerevoli possibilità di personalizzare terapie immunoterapiche nella spinta verso la "medicina di precisione".**

Tuttavia, i checkpoint che si sono evoluti contro l'autoimmunità e il fatto che il cancro si manifesti dal self-tissue presentano un panorama particolarmente impegnativo per lo sviluppo di immunoterapie sicure, efficaci ed economicamente sostenibili. **Concettualmente, ci sono diversi aspetti fondamentali dell'immunità del tumore che devono essere considerati per lo sviluppo di un trattamento immunoterapico valido.** Questi includono l'incapacità di prevedere l'efficacia del trattamento e la risposta del paziente; la necessità di biomarcatori aggiuntivi; lo sviluppo della resistenza alle immunoterapie tumorali; la mancanza di modelli di trial clinici ottimali per determinare l'efficacia dell'immunoterapia; i costi di trattamento elevati. Inoltre la complessità dell'interazione tumore-sistema immunitario implica che vi siano almeno 4 fattori su cui agire per potenziare ulteriormente l'efficacia dei farmaci immunoterapici e questi sono: la rimozione di segnali immunosoppressivi da parte delle cellule tumorali, l'induzione della morte delle cellule immunogeniche nei tumori, l'aumento dell'attività delle cellule che presentano l'antigene (APC); l'aumento delle funzioni effettrici delle cellule T. Infine sono molti ancora i fattori specifici dell'ospite come il corredo genetico e il microbiota individuale, che devono essere ulteriormente studiati per determinare la loro interazione con agenti immunoterapeutici.

Bibliografia di riferimento

- 1 Finn OJ. *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*. Ann Oncol 2012;23(Suppl 8).
- 2 Krynitz B, Edgren G, Lindelof B, et al. *Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 — a Swedish population-based study*. Int J Cancer 2013;132:1429-38.

- ³ Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. *Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome.* Science 2006;313:1960-4.
- ⁴ Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD, et al. *Interferons, immunity and cancer immunoeediting.* Nat Rev Immunol 2006;6:836-48.
- ⁵ Bauzon M, Hermiston T. *Armed therapeutic viruses a disruptive therapy on the horizon of cancer immunotherapy.* Front Immunol 2014;5:74.
- ⁶ Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.* Nat Rev Cancer 2012;12:252-64.
- ⁷ Terme M, Ullrich E, Aymeric L, et al. *IL-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer.* Cancer Res 2011;71:5393-9.
- ⁸ Maughan BL, Bailey E, Gill DM, et al. *Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1 and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers.* Front Oncol 2017;7:56.
- ⁹ Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, et al. *When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity.* Cell Mol Immunol. 2018 Mar 21. doi: 10.1038/s41423-018-0004-4.
- ¹⁰ Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.* N Engl J Med 2015;373:1270-1.
- ¹¹ Hamid O, Schmidt H, Nissan A, et al. *A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma.* J Transl Med 2011;9:204.
- ¹² Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. *PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance.* Nature 2014;515:568-71.
- ¹³ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. *PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.* N Engl J Med 2015;372:2509-20.
- ¹⁴ Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. *Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma.* N Engl J Med 2014;371:2189-99.

Position Paper SIMG-FADOI-AMD sull'utilizzo di ASA a basse dosi in prevenzione cardiovascolare

Gruppo di lavoro

Ovidio Brignoli (SIMG), Antonino Cimino (AMD), Claudio Cricelli (SIMG),
Andrea Fontanella (FADOI), Gerardo Medea (SIMG), Damiano Parretti (SIMG),
Mauro Ragonese (AMD), Mauro Silingardi (FADOI)



Scarica la versione integrale in pdf:

bit.ly/PositionPaperASA



Video

Aspetti cardiovascolari

Damiano Parretti

Aspetti diabetologici

Gerardo Medea



Accedi al Video:

<https://goo.gl/X7Z7L3>

