



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



4

2018
VOL. 25

Periodico bimestrale. Poste Italiane Srl - Sede in: Via Biancamano 2, 00187 Roma - Tel. 06 478341 - Fax 06 478342 - Pagine 128 - Anno 2018 - ISSN 1120-3375 (Print) - ISSN 1120-3383 (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 • mardidiacono@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 - Ottobre 2018

Formazione

Didattica della relazione nel corso di formazione specifica in Medicina Generale: dal "caso clinico" alla narrazione didattica

M. Amoroso, G. D'Ambrosio3

La Comunicazione Scientifica

Come realizzare un poster scientifico

F. Fichera7

DCA

Stima della conoscenza dei disturbi del comportamento alimentare nella popolazione universitaria di Padova. Uno studio pilota

N. Meda, Z. Achouri, I. Slongo, S. Martignago, F. Medea, C. Mistrorigo, C. Montanaro, E. Rossi, F. Visioli10

Scienze "Omiche"

Trascrittomica: la differenza che conta

M. Collotta14

Sindromi Ereditarie dei Tumori

Le sindromi ereditarie dei tumori e il ruolo del medico di medicina generale nell'identificazione precoce

C. Mariani, A. Guerroni, A. Salvetti, F. Lapi, I. Carnevali, M.G. Tibiletti, C. Cricelli **video** 19

Farmaci di Automedicazione

Le infezioni respiratorie acute

F. Pregliasco22

Integratori Alimentari

Integratori alimentari: un position paper dedicato ai medici di medicina generale per una gestione del paziente in fase di prevenzione primaria

a cura di FederSalus25

Dolore Non Infiammatorio

Associazione paracetamolo-codeina, un focus sul profilo farmacologico e l'uso clinico nel dolore non infiammatorio

D. Fornasari, P. Lora Aprile28

Il Parere dello Specialista: Ipertensione Arteriosa

La terapia di combinazione nell'ipertensione arteriosa: come tradurre le indicazioni delle linee guida nella pratica clinica quotidiana

S. Taddei72

Il Parere dello Specialista: Dermatologia

I corticosteroidi topici in Dermatologia

C. Virga, G. Girolomoni78

Prevenzione cardiovascolare

Position Paper SIMG-FADOI-AMD

video

Inseriti Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

Rivista Società Italiana
di Medicina Generale

Scarica l'App



Didattica della relazione nel corso di formazione specifica in Medicina Generale: dal “caso clinico” alla narrazione didattica

Mariagiovanna Amoroso, Gaetano D’Ambrosio

SIMG, Barletta-Andria-Trani

La “norma” di essere catapultati in un reparto o in ambulatorio durante i tirocini universitari e post-universitari senza possedere le competenze comunicative ed esperienziali indispensabili per una corretta interazione con i pazienti ci pone davanti a due importanti criticità. La prima consiste nel fatto che l’improvvisazione indotta dalla mancanza di competenza fa sì che i medici in formazione si affidino esclusivamente alle proprie “predisposizioni caratteriali”, per cui chi ha avuto la fortuna di ricevere in dono il talento dell’empatia è avvantaggiato rispetto ai suoi colleghi che ne sono sprovvisti. Un percorso formativo, però, è veramente tale se colma le disuguaglianze e fornisce a tutti i discenti gli strumenti necessari all’acquisizione di una specifica abilità. La seconda criticità ha a che fare con il mancato riconoscimento alle competenze empatiche e di intimità di “pari dignità” rispetto alle competenze clinico-scientifiche.

È dimostrato che durante il corso di Laurea in Medicina, dal terzo anno in poi, il livello di empatia degli studenti cala progressivamente¹. Eppure l’empatia è necessaria per un corretto allineamento tra medico e paziente².

Tale allineamento è da perseguire non sul piano emozionale del sentimento, bensì su quello cognitivo, della ragione. In quanto sforzo razionale, infatti, l’empatia può essere appresa³ e la Medicina Narrativa può essere utilizzata per raggiungere tale obiettivo.

Generalmente le narrazioni sono utilizzate, a scopo didattico, chiedendo ai medici in formazione di descrivere in forma narrativa casi o situazioni attingendo alla propria esperienza.

Ci siamo chiesti se fosse possibile e didat-

ticamente utile un approccio differente basato sull’utilizzo di narrazioni che, analogamente a quanto si fa per i casi didattici, pur traendo ispirazione da situazioni reali siano costruite tenendo bene presenti gli obiettivi educativi da raggiungere e definendo preliminarmente le corrispondenti piste di dibattito e i veicoli di apprendimento⁴. A differenza del “caso didattico”, che ha prevalentemente l’obiettivo di allenare al *problem-solving* in ambito clinico, il testo così prodotto, che abbiamo pensato di chiamare “narrazione didattica”, mira a offrire all’attenzione dei discenti gli elementi psicologici e sociali della consultazione e a favorirne la percezione e la corretta interpretazione.

Materiali e metodi

La nostra esperienza si è svolta nel contesto di un seminario di quattro ore realizzato in tre momenti diversi con i tirocinanti dei tre anni del corso di formazione specifica in Medicina Generale (MG) del polo didattico Barletta-Andria-Trani della Regione Puglia. Nella prima parte del seminario è stato discusso un caso didattico con le consuete modalità ovvero fornendo ai partecipanti solo i dati clinici utili per rispondere ai quesiti relativi alla formulazione di un piano diagnostico e terapeutico (Box 1: *Caso clinico didattico*). In particolare il caso proposto aveva l’obiettivo di far acquisire le competenze necessarie a:

- riconoscere e trattare la fase di riaccutizzazione della malattia da reflusso gastro-esofageo;
- gestire il riscontro occasionale di un rialzo pressorio in paziente iperteso in trattamento.

Le proposte dei singoli tirocinanti sono state raccolte individualmente o a piccoli gruppi e successivamente discusse in plenaria.

Nella seconda parte lo stesso caso è stato presentato sotto forma di “narrazione didattica” (Box 2: *Narrazione didattica*), un testo non strutturato che tuttavia, come il caso didattico, è stato costruito avendo preliminarmente definito gli obiettivi educativi, le piste di dibattito e i vettori di apprendimento (Box 3: *Obiettivi educativi e piste di dibattito della narrazione*).

Dopo una lettura individuale o a piccoli gruppi del testo, ai partecipanti è stato richiesto di descrivere le emozioni del medico e del paziente, individuare la condizione di disagio al di là del sintomo e le proposte suggerite dal medico per affrontarlo, infine valutare se e in quale misura le informazioni emerse dalla lettura del testo potessero modificare le scelte diagnostiche e terapeutiche adottate al termine della presentazione del caso didattico.

Infine è stata realizzata una intervista strutturata stile “focus group” allo scopo di far emergere il grado di consapevolezza dell’influenza che gli aspetti comunicativi e sociali hanno nella pratica della MG; di richiamare alla mente la “storia” complessiva e non il solo “caso clinico” di un paziente incontrato nella propria esperienza; di valutare il bisogno di ognuno di essere formato anche per la gestione degli aspetti psico-sociali della relazione medico-paziente; di raccogliere feedback sull’esperienza didattica e aspettative o bilanci sull’opportunità di acquisire tali competenze durante il corso di formazione specifica in MG.

BOX 1. Caso clinico didattico

Sandro, 57 anni, **iperteso** in trattamento con **enalapril 20 mg** una cp al mattino e **amlodipina 5 mg** una cp alla sera.

Nel 2014 ha eseguito una visita gastroenterologica e una gastroscopia (HP Neg): **MRGE** in paziente con **ernia iatale** trattata più volte con **IPP** + **antiacidi** con beneficio.

Si rivolge al suo MMG lamentando **tosse stizzosa** e improvvisi **risvegli notturni** con **sensazione di soffocamento** e di **risalita di acido in gola**.

Nel consultare la cartella il MMG si accorge che **non è registrato un valore di PA recente** (gli ultimi valori risalgono a sei mesi prima e sono inferiori a 140/90 mmHg).

Pertanto il MMG procede a un ulteriore controllo pressorio rilevando valori più alti del solito: **PA 160/90 mmHg; FC 90 b/m, polso ritmico**.

Piste di discussione: i dati proposti sono sufficienti per prendere una decisione (se no, elencare i dati mancanti)? Quali soluzioni proporresti al paziente (motivare la risposta)?

Nota pedagogica: le parole in grassetto costituiscono i cosiddetti "veicoli dell'apprendimento": sono cioè gli elementi che caratterizzano il caso nel senso voluto e grazie ai quali i discenti che affrontano il "caso" sono stimolati a percorrere il "cammino riflessivo" che li porterà a raggiungere gli obiettivi di apprendimento desiderati.

MRGE: malattia da reflusso gastro-esofageo; IPP: inibitori della pompa protonica; PA: pressione arteriosa; FC: frequenza cardiaca; MMG: medico di medicina generale.

BOX 2. Narrazione didattica

Il signor Barberis è mio paziente da più di 10 anni. L'ho sentito entrare, schiarirsi la voce e dire alla mia collaboratrice, non so se più ristorato dall'aria condizionata o dalla sorpresa di una sala d'attesa vuota, che, dato che non c'era nessuno, si sarebbe volentieri fermato a farmi visita. Varca la soglia della mia stanza, si chiude dietro la porta sfoggiando dalla sua altezza un sorriso teso, si schiarisce nuovamente la voce: *"Salve dottoressa, come sta?"*.

Lo invito ad accomodarsi tendendogli la mano. La stringe solo dopo aver strofinato la sua sui pantaloni. Scambiamo qualche convenevole ma lo vedo assorto e distratto da altri pensieri. Come se avesse fretta di dire e fretta di andare. Gli chiedo di raccontarmi un po' come si sente.

"Sa, dottoressa, si ricorda del mio reflusso? È tornato e non mi fa dormire. Mi sveglio di soprassalto con la sensazione di acido in gola, e anche la tosse è tornata. Fastidiosissima. Esattamente come l'altra volta."

Mentre apro la sua cartella gli chiedo se nella dieta è accorto o se per caso in questo ultimo periodo ha assunto cibi e bevande che avrebbero potuto dargli fastidio e che lui conosce perfettamente. La malattia da reflusso gastro-esofageo in contesto di ernia iatale gli è stata diagnosticata tre anni fa a mezzo di una gastroscopia (HP negativa). Da allora è stato necessario periodicamente ripetere i cicli di terapia medica ogni volta che la sintomatologia risultava riacutizzarsi.

"Guardi, non è che sia stato particolarmente attento alla dieta, sono molto impegnato in questo periodo, però da alcuni giorni, nonostante qualche accorgimento in più, non ho notato miglioramenti. Sento il solito bruciore che si attenua ai pasti ma faccio fatica a digerire qualsiasi cosa. Per tre mesi sono stato bene e adesso punto e a capo ... Ma cosa ne pensa? Forse è il caso di ripetere la gastroscopia?" Lo dice con un certo velo di angoscia.

Gli dico per rassicurarlo che sono sintomi che conosce bene, che la gastroscopia è ancora abbastanza recente e aveva evidenziato un problema che da solo può più che giustificare i suoi sintomi e che periodicamente può riacutizzarsi; che la terapia medica che aveva fatto in passato aveva limitato danni e sintomi della esofagite ma non poteva guarirlo dall'ernia iatale che ne era la causa; infine, che probabilmente è proprio il caso di ripetere il ciclo di farmaci. Allo stesso tempo dando una rapida occhiata in cartella mi rendo conto che l'ultimo valore di pressione registrato risale a 6 mesi prima.

Con disinvolture glielo faccio presente e lo invito a seguirmi nell'altra stanza per misurarla. Annuisce senza troppa convinzione come se gli stessi facendo perdere tempo o come se mi stessi interessando di un problema futile o di qualcosa che evidentemente non considera un problema. Registro un valore di PA di 160/90 mmHg con un polso ritmico a 90 b/m. Ben più alto di quello di 6 mesi prima del tutto nella norma. Eseguo una seconda misurazione a distanza di qualche minuto, notando una insofferenza crescente. Il valore è confermato. Gli chiedo se sta assumendo correttamente la terapia.

"Perché me lo chiede? È troppo alta? – è allarmato"

Lo tranquillizzo dicendogli che potrebbe essere anche solo un valore da ambulatorio medico (pur cosciente del fatto che da quando lo conosco non è mai capitato), ma che è molto importante sapere se assume o non con continuità i due farmaci con i quali l'ipertensione era sempre stata trattata con compenso: enalapril 20 mg la mattina, amlodipina 5 mg la sera.

"No no dottoressa, sarà capitato solo pochissime volte di dimenticare la compressa della sera, ma è un periodo frenetico, sono oberato di lavoro, faccio di tutto per non trascurarmi ma può capitare di tanto in tanto di dimenticare una compressa, no? E poi la pressione alta non dà qualche malessere? A me, l'unica cosa che mi tormenta è questo reflusso che non capisco proprio. Mi spaventa. Scusi se insisto ma non crede sarebbe il caso di fare delle analisi del sangue?"

Gli dico che le ultime risalgono a 6 mesi prima ed erano del tutto nella norma. Non c'è motivo di ripeterle. E lui, non alterato ma vistosamente coinvolto emotivamente dalla questione mi dice sporgendosi sulla scrivania: *"Ma non dico i soliti esami! So che ci sono degli esami C... qualche cosa"*. Il soggetto che parla si riferisce ad alcuni esami di laboratorio che iniziano con la lettera C ma di cui non ricorda bene il nome. È terrorizzato dall'idea di avere un tumore dello stomaco. Lo realizzo in questo momento.

"Allora signor Barberis le dico la mia impressione, mi corregga se commetto qualche errore di valutazione. Da quando è entrato nel mio studio mi è sembrato visibilmente agitato e pensieroso. Penso che lei sia sinceramente preoccupato. Altrove con la testa ma allo stesso tempo angosciato da una situazione di salute del tutto simile alle precedenti. Mi sta presentando esattamente gli stessi sintomi delle altre volte e non ha presentato né adesso né agli esami recenti altri segni d'allarme che potrebbero insinuare il dubbio che lei è venuto in mente. Quindi da questo punto di vista vorrei dirle che il sospetto è del tutto infondato. Allo stesso tempo, se me lo permette e se non la mette a disagio, vorrei chiederle come mai questo ultimo periodo è diventato così stressante per lei. Ha avuto problemi col lavoro? Come vanno le cose a casa? I figli danno pensieri?"

Il signor Barberis si schiarisce più volte la voce, e fa un lungo sospiro e una lunga pausa. Gli occhi appena offuscati.

"Due mesi fa hanno diagnosticato a mia moglie un tumore del pancreas, già esteso al fegato. Ci hanno detto subito che non è operabile. Ha già fatto un ciclo di chemio. Adesso ci prepariamo al secondo."

Mentre continua a parlare sono tramortita. Ada. Conosco la moglie da tanti anni. Non è mia paziente ma ha accompagnato il marito in studio tante volte. Ricordo confusamente che avesse presentato in passato una sintomatologia dispeptica anche lei, inquadrata anche nel suo caso nella MRGE dal suo curante, tempo addietro, ma in attesa di altre indagini. Avrò fatto bene a non accontentarlo nella richiesta di quegli esami? Ho un attimo di smarrimento. Anche mio padre sta accusando gli stessi sintomi in questo periodo... da quanto tempo non fa le analisi? Mi rendo conto di essermi allontanata dal racconto in preda a un'ansia ingiustificata. Rifocalizzo la mia attenzione su di lui. Speriamo che non se ne sia accorto.

"La verità è che non so a che cosa stessimo andando incontro. Io non ero preparato. È cambiato tutto. Ha bisogno di assistenza continua che al momento non possiamo permetterci. Ho chiesto un anticipo sulla liquidazione per poter far fronte alle spese e farmi dare una mano. I figli ci sono, per carità, ma non sempre. Io sto cercando di lavorare il più possibile da casa e per il momento me lo stanno concedendo, la 104 non basta. Non mi bastano le ore della giornata per svolgere il ruolo del marito che l'accudisce, occuparmi di quello di cui prima si occupava lei, trovare il modo di occuparmi anche delle mie faccende. Ho paura di non farcela a sopportare tutto questo. Paura. La mia salute è passata in secondo piano. Ma d'altronde, che importa? Ada non si è mai trascurata. Mai. È sempre andata regolarmente dal senologo e dal ginecologo. Attentissima alla dieta, molto più di me. Mai una sigaretta, mai un bicchiere di vino. Chilometri di passeggiate. E a che cosa è servito? A che cosa?"

Faccio una lunga pausa.

"Mi dispiace enormemente per quanto sta accadendo a lei e a sua moglie. Mi rendo conto che non ci siano parole all'altezza di un qualunque conforto. Non si è preparati davvero mai a nulla. Quando i problemi sono montagne non si può pretendere di scalarle in un giorno, occorre accontentarsi di fare un pezzo di arrampicata per volta. Sono certa che il curante di Ada compilerà i documenti necessari per ottenere almeno un minimo aiuto economico e una mano sul piano della assistenza domiciliare [lo vedo annuire]. Nel frattempo chiedi una mano a figli, amici e parenti. Credo anch'io che non possa da solo gestire questa situazione. E anche se potesse non sarebbe giusto."

Il signor Barberis si è ricomposto. Ha ascoltato con attenzione. Sfogarsi deve avere allentato un minimo di tensione. Lo invito a seguirmi per rimisurare la pressione prima che vada via e riscontro un valore di 135/85 mmHg alla prima e alla seconda misurazione.

Prende congedo con un saluto silenzioso e disteso.

Risultati e discussione

Dall'analisi del caso didattico è emersa un'unica sostanziale differenza di approccio tra i medici tirocinanti del primo anno e quelli degli anni successivi: l'attitudine ancora molto forte a un'analisi di tipo accademico, sostanzialmente basata sul richiamo sistematico delle nozioni acquisite piuttosto che all'applicazione di una metodologia clinica che conduca alla scelta delle ipotesi diagnostiche epidemiologicamente più probabili e delle strategie di intervento potenzialmente più efficaci e appropriate. Tale dato è confortante in quanto prova indiretta dell'efficacia del corso nel migliorare le capacità cliniche dei tirocinanti.

Dall'analisi della narrazione didattica si rileva che tutti i partecipanti, a prescindere dall'anno di corso, sono stati in grado di analizzare il testo e di individuare al suo interno le informazioni che il mandato imponeva di ricercare. Solo due tirocinanti hanno dichiarato, dopo aver letto la narrazione, che non avrebbero modificato in alcun modo le loro valutazioni cliniche, mentre 17 su 22 avrebbero modificato le loro scelte unicamente da un punto di vista "diagnostico e terapeutico". Tre tirocinanti, oltre a modificare l'approccio clinico, hanno espresso considerazioni sulla opportunità di una presa in carico più globale del paziente. Dall'analisi dell'intervista strutturata si

ottengono i principali feedback sul valore attribuito da ciascun discente agli aspetti emotivi e relazionali dell'interazione medico-paziente, sulla misura del disagio legato alla consapevolezza dei propri limiti in questo ambito, sull'opportunità e l'efficacia della esperienza didattica svolta per esplorare tali bisogni formativi, sulle occasioni di esercizio e approfondimento che il corso è in grado di proporre in questo settore.

Domanda 1: "Nella vostra esperienza quanta importanza hanno le problematiche emotive e relazionali nella pratica della MG?"

Tutti i tirocinanti ritengono che questi aspetti siano preponderanti nella pratica della MG e che questa branca più delle altre esponga, nella continuità del rapporto coi pazienti, ad affrontare disagi psico-sociali.

Domanda 2: "Siete in grado di riferire qualche caso, incontrato in ospedale o in ambulatorio, nel quale sono emersi fattori emotivi o relazionali di rilevante importanza nella gestione del caso?"

Hanno risposto affermativamente 10 su 22 partecipanti. Tuttavia la narrazione di alcuni casi è risultata impropria e rivelatrice di due grandi pregiudizi diffusi intorno al concetto di empatia. Il primo è che essere empatici comporti un maggiore rischio di coinvolgi-

mento emotivo nelle vicissitudini narrate dai pazienti. Il secondo è che essere empatici significhi dare maggiore rilevanza agli elementi psico-relazionali della visita rispetto a quelli semiologici-obiettivi.

Domanda 3: "In quale misura ritenete necessario migliorare la vostra capacità di gestire questi aspetti della consultazione?"

Una prima considerazione è scaturita dall'osservazione che alcuni tirocinanti laureati in altre università, a differenza della maggior parte del gruppo, che aveva frequentato le facoltà mediche pugliesi, avevano già avuto una formazione alla relazione medico-paziente, a testimonianza di quanto sia disomogenea l'offerta formativa in questo ambito. La seconda riflessione muove dal dato che dei 22 tirocinanti che hanno partecipato a questa esperienza solo 3 ritengono che la relazione medico-paziente non possa essere oggetto di apprendimento ma che possa essere acquisita solo con l'esperienza. I restanti 19, pur immaginando percorsi formativi differenti, dichiarano la consapevolezza del bisogno di colmare un vuoto di competenze.

Infine dalle risposte si evince quanto la maggioranza dei tirocinanti abbia ben presente che la continuità di rapporti che caratterizza la MG richieda l'affinamento non solo di abilità comunicative e relazionali ma anche

BOX 3. Obiettivi educativi e piste di dibattito della narrazione

Stimolare i discenti a:

1. riconoscere le emozioni provate dal paziente;
2. individuare il disagio oltre il sintomo;
3. riflettere sulle emozioni provate dal medico di medicina generale durante la consultazione;
4. interrogarsi, laddove riconoscibile, su come il percorso diagnostico-terapeutico sia influenzato da una migliore percezione del vissuto di malattia da parte del paziente;
5. riconoscere tra i compiti del MMG anche quello di favorire l'utilizzo delle risorse che possono provenire dai servizi per la comunità oltre che dalle strutture strettamente sanitarie.

Veicoli di apprendimento (esempi)

"Lo invito ad accomodarsi tendendogli la mano in forma di saluto. La stringe solo dopo aver strofinato la sua sui pantaloni. Scambiamo qualche convenevole ma lo vedo assorto e distratto da altri pensieri. Come se avesse fretta di dire e fretta di andare" (Obiettivo 1).

"È cambiato tutto. Ha bisogno di una assistenza continua che al momento non possiamo permetterci. Ho chiesto un anticipo sulla liquidazione per poter far fronte alle spese e farmi dare una mano. I figli ci sono, per carità, ma non sempre. Io sto cercando di lavorare il più possibile da casa e per il momento me lo stanno concedendo, la 104 non basta. Non mi bastano le ore della giornata per svolgere il ruolo del marito che l'accudisce, occuparmi di quello di cui prima si occupava lei, trovare il modo di occuparmi anche delle mie faccende" (Obiettivo 2).

"Avrò fatto bene a non accontentarlo nella richiesta di quegli esami? Ho un attimo di smarrimento. Anche mio padre sta accusando gli stessi sintomi in questo periodo, da quanto tempo non fa le analisi? Mi rendo conto di essermi allontanata dal racconto in preda a un'ansia ingiustificata. Rifocalizzo la mia attenzione su di lui. Speriamo che non se ne sia accorto" (Obiettivo 3).

"Quindi da questo punto di vista vorrei che ogni sospetto fosse fugato con molta chiarezza. Allo stesso tempo, se me lo permette e non la mette a disagio, vorrei chiederle come mai questo ultimo periodo è diventato così stressante per lei. Ha avuto problemi col lavoro? Come vanno le cose a casa? I figli danno pensieri?" (Obiettivo 4).

"Sono certa che il curante di Ada compilerà i documenti necessari per ottenere almeno un minimo aiuto economico e una mano sul piano della assistenza domiciliare (lo vedo annuire). Nel frattempo chiedo una mano a figli, amici e parenti. Credo anche io che non possa da solo gestire questa situazione" (Obiettivo 5).

di capacità analitiche e interpretative indispensabili per una valutazione globale del disagio del paziente.

Domanda 4: "Pensate che la discussione di casi in forma narrativa possa essere di aiuto nel migliorare la vostra capacità di gestire questi aspetti della consultazione?"

Tutti i partecipanti hanno ritenuto utile da un punto di vista formativo l'esperienza della narrazione didattica per averne ricavato l'opportunità di riflettere e confrontarsi sugli aspetti emotivi e relazionali della consultazione.

Domanda 5: "Pensate di avere l'opportunità, durante il corso di formazione specifica, di esercitarvi sul campo (in ospedale o in ambulatorio) nella gestione degli aspetti psico-sociali delle malattie?"

Tutti i corsisti del primo anno, che non hanno ancora effettuato l'esperienza presso i tutor, si aspettano di avere l'occasione di affinare sul campo le proprie competenze relazionali e sociali nei semestri che trascorreranno negli ambulatori di MG.

Dei corsisti del secondo e del terzo anno, invece, solo 2 confermano tale aspettativa; 3 ritengono di avere avuto la possibilità di confrontarsi con tali problematiche

durante i tirocini svolti presso il distretto (poliambulatori, centro di salute mentale, ser e consultorio); 12 affermano di non avere avuto questa opportunità né durante i tirocini ospedalieri ed extraospedalieri né durante i mesi di frequenza dai tutor medici di medicina generale (MMG) adducendo le seguenti motivazioni: paura di sentirsi giudicati e condizionati, timore di fare irruzione in dinamiche preesistenti o di mettere in cattiva luce il tutor, assenza del tempo del confronto tra un paziente e l'altro per l'incalzare delle visite. Da questa risposta emerge una evidente criticità della attività tutoriale che potrebbe essere affrontata con un percorso di formazione continua dei tutor.

Conclusioni

I tirocinanti da noi intervistati si sono rivelati perfettamente consapevoli dell'importanza degli aspetti psico-relazionali nella pratica della MG e della inadeguatezza delle proprie competenze in questo campo, esprimendo esplicitamente un bisogno formativo. Una risposta a questa esigenza può venire dalla Medicina Narrativa e in particolare dallo strumento della narrazione didattica, come dimostrato dalla nostra esperienza che, pur con tutti i suoi limiti metodologici, per quanto ci risulta non ha precedenti in letteratura. La narrazione didattica si è rivelata uno

strumento potente, particolarmente utile nel primo anno di corso, in quanto in grado di sensibilizzare i medici in formazione alle dinamiche relative alla relazione medico-paziente, di offrire loro spunti per una riflessione sui propri bisogni formativi in questo ambito e di migliorare la propria capacità di percepire nel colloquio col paziente anche gli elementi della comunicazione che non sono correlati a problematiche strettamente biologiche. Naturalmente l'analisi di narrazioni didattiche rappresenta solo un primo approccio alla formazione sulle problematiche relazionali che può avvalersi di molte altre opzioni didattiche quali corsi sulla comunicazione, partecipazione a gruppi Balint, corsi di cine-education, incontri con pazienti formatori, oltre alla fondamentale e irrinunciabile pratica clinica, guidata da tutor formati alla didattica della relazione medico-paziente.

Bibliografia

- 1 Hojat M, Vergare MJ, Maxwell K, et al. *The devil is in the third year: a longitudinal study of erosion of empathy in medical school.* Acad Med 2009;84:1616.
- 2 Spiro H. *What is empathy and can it be taught?* Ann Intern Med 1992;116:843-6.
- 3 Stepien KA, Baernstein A. *Educating for empathy - a review.* J Gen Intern Med 2006;21:524-30.
- 4 Ventriglia G, Turbil E. *Educazione continua in medicina.* Milano: Elsevier-Masson 2003.

Come realizzare un poster scientifico

Fabio Fichera

Medico di Medicina Generale, SIMG Siracusa

Quasi tutti i congressi prevedono una sessione poster dove sono esposti i lavori. Il poster scientifico rappresenta una nuova tecnica di comunicazione visiva che si è notevolmente evoluta negli ultimi anni. È una buona opportunità per gli autori per promuovere e pubblicizzare il proprio lavoro. Se ben realizzato, può diventare un'esperienza particolarmente gratificante. Il poster viene esposto in un'area dedicata e vi rimane per il tempo stabilito dal comitato scientifico del congresso, che fissa l'orario in cui l'autore dovrà rimanere nella propria postazione espositiva per poter illustrare il poster ai congressisti interessati. I lavori sono giudicati sia per il contenuto sia per la presentazione grafica. È necessario un accurato lavoro di pianificazione per realizzare un poster. Per progettare devono essere rispettati dei principi di base.

Progettazione

Il primo passo è quello di elaborare un abstract del lavoro. Questo rappresenterà la traccia per il poster. La sua efficacia è determinata dalla chiarezza del messaggio trasmesso, che dovrà sintetizzare i risultati dello studio. Nella progettazione ed elaborazione ci si deve porre in maniera prioritaria una domanda: "Qual è il messaggio che voglio trasmettere?". Utilizzare una equilibrata e chiara combinazione di brevi blocchi di testo, immagini e grafici, eliminando i dettagli inutili e le parti non strettamente essenziali servirà a comunicare in maniera efficace i risultati del proprio lavoro.

Impatto visivo

La caratteristica peculiare di un poster è l'impatto visivo. Si è stimato che si hanno a disposizione solo 11 secondi per attirare l'attenzione e 10 minuti per la lettura

completa del lavoro. Il disordine grafico e la confusione sono da considerare gravi errori di progettazione.

Dimensioni

Le dimensioni del poster vengono stabilite dal comitato scientifico del congresso. Usualmente variano da 100-120 x 70-90 cm.

Struttura

I poster possono avere un orientamento orizzontale o verticale. I lettori sono abituati a un flusso di informazioni da sinistra a destra e dall'alto in basso. È possibile aiutare l'orientamento del lettore con l'ausilio di frecce, numeri, lettere o altro. Un elemento di rilevanza nella struttura del

poster è rappresentato dalla simmetria. Il testo, le immagini e i grafici dovrebbero riflettersi su un asse verticale, orizzontale o obliquo (Figg. 1, 2).

Testo

Il testo deve essere semplice e diretto; i dettagli devono essere eliminati.

Il contenuto deve seguire il classico schema *IMRaD*:

- Introduzione;
- Materiali e metodi;
- Risultati;
- Discussione.

La divisione in paragrafi renderà più chiara la lettura del poster.

L'Introduzione deve chiarire il contesto ed essere breve (10% del testo). Il paragrafo dei Materiali e metodi dovrà essere sintetico

FIGURA 1.
Poster con simmetria verticale e orizzontale.

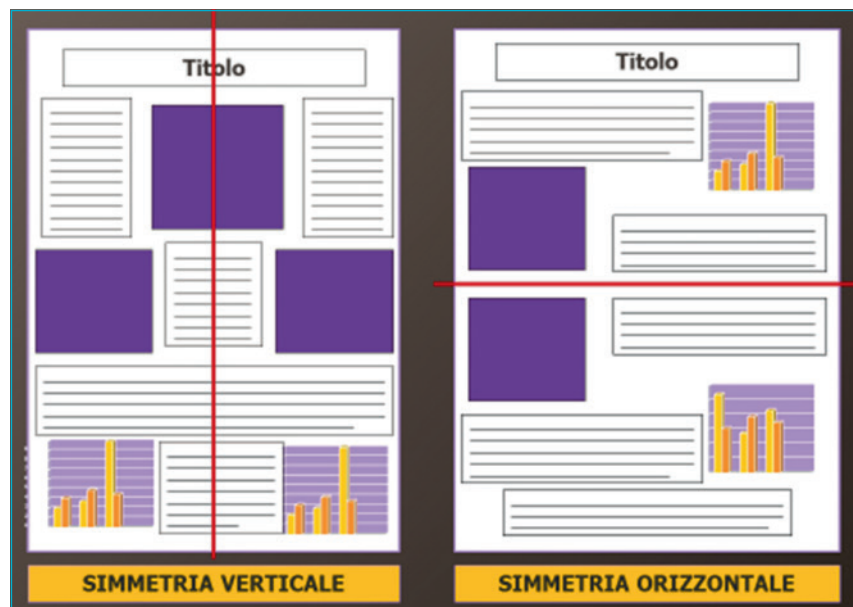
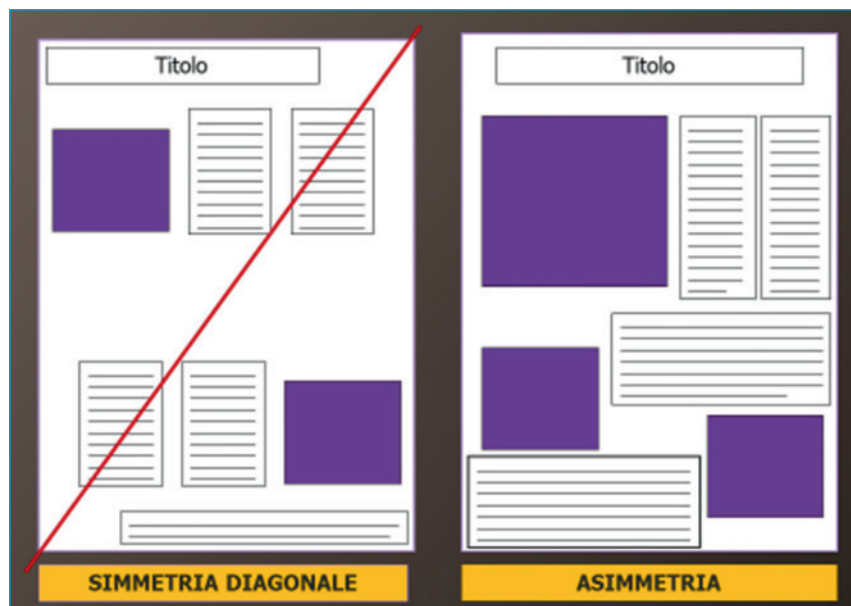


FIGURA 2.

Poster con simmetria diagonale e asimmetrico.



e chiaro (20% del testo). I Risultati rappresentano la parte più importante (50% del testo) e nella Discussione dovranno essere commentati. Utile un *take home message* (20% del testo) (Fig. 3).

Spazi vuoti

Gli spazi vuoti sono essenziali in un poster. Senza di essi il lettore non ha pause visive e questo rende faticosa la lettura e crea una sensazione di confusione. Gli spazi vuoti aiutano a focalizzare il messaggio. È indispensabile un equilibrio tra testo (30-35%),

immagini-grafici (30-35%) e spazi vuoti (30-35%).

Caratteri

Nella stesura del testo è importante la scelta del tipo e delle dimensioni dei caratteri. Dovrebbero essere leggibili ad almeno 2 metri di distanza (dimensioni > 36). Le righe di testo non dovrebbero contenere più di 10-12 parole.

I caratteri possono essere *serif* (con grazie) o *sans serif* (senza grazie). Le grazie sono degli allungamenti ortogonali alle estremi-

tà dei caratteri. Qualche autore consiglia l'uso di font serif (ad es. Times, Garamond, Cambria ecc.); altri consigliano l'uso di font sans serif (ad es. Arial, Calibri, Helvetica, Tahoma, Verdana ecc.). La scelta del font è personale. Importante è utilizzare quelli di più facile lettura e quelli che hanno un "corsivo" migliore.

Colori

I colori sono utili per catturare l'attenzione ma devono essere utilizzati con moderazione. Un loro eccesso può confondere il lettore. Dovrebbero essere impiegati al massimo 3-4 colori.

Particolare cura deve essere riservata all'abbinamento, evitando di accostare quelli tra loro molto contrastanti come il rosso e il verde e attenzionando la visibilità del testo. Sono considerati più invitanti colori caldi come il rosso, l'arancione e il giallo. Il cambio di paragrafo può essere evidenziato con il cambio di colore.

Sfondo

Lo sfondo deve essere uniforme, evitando sfondi complessi con immagini, trame e sfumature che possono rendere il testo poco leggibile.

Immagini

Le immagini fotografiche rappresentano un elemento essenziale del poster. Devono essere significative, chiare e ad alta definizione per esemplificare il contenuto del testo. Da evitare le immagini in bianco e nero.

Grafici, diagrammi e tabelle

I dati e i risultati della ricerca sono rappresentati più chiaramente dai diagrammi e dai grafici rispetto al testo. Devono essere semplici, corredati da titoli e legende per una facile comprensione. Da evitare le griglie e le linee di fondo. È preferibile eliminare le tabelle, sostituendole con diagrammi che rappresentino gli stessi valori.

Titolo

Il titolo assume una importanza particolare perché è il primo elemento che deve catturare l'attenzione e l'interesse del let-

FIGURA 3.

Divisione del testo in paragrafi secondo lo schema IMRaD.

Introduzione	Deve essere breve (10% del testo)
Materiali e metodi	Conciso e chiaro (circa il 20% del testo)
Risultati	Costituisce la parte più importante (50% del testo)
Conclusioni	Riassumi brevemente i risultati principali (20% del testo)

tore. Deve essere accattivante e suscitare curiosità o esplicitare la finalità del lavoro. I caratteri dovrebbero essere leggibili ad almeno 5 metri di distanza (dimensioni 72).

Autori

Il nome degli autori deve essere riportato subito sotto il titolo con indicazione del recapito (e-mail, fax, telefono o altro) di almeno un autore (*corresponding author*) perché questi possa essere facilmente contattato dai colleghi interessati anche dopo la fine del congresso.

Bibliografia

Uno spazio dovrebbe essere riservato alla bibliografia essenziale.

Logo del congresso

È buona norma (sicuramente gradita agli organizzatori) inserire il logo del congresso nel poster. Le dimensioni e la posizione sono a discrezione dell'autore.

Software

Esistono diversi programmi di elaborazione testi. Power Point rappresenta una scelta ottimale per la facilità di utilizzo e la grande diffusione.

Stampa

Il metodo più facile per realizzare la stampa del poster è quello di trasferirlo su pen drive o su cd e di rivolgersi a una tipografia o a un copy center. È possibile ottenere una stampa di buona qualità su carta fotografica o plastificata con costi assolutamente contenuti.

Materiale di supporto

Durante l'esposizione è utile l'ausilio di copie in miniatura (formato A4) del poster da mettere a disposizione degli interessati.

Schemi di valutazione

Esistono diversi schemi di verifica rapida

dei poster con i quali è possibile valutarli. È consigliabile, prima della stampa definitiva, che il lavoro sia sottoposto a verifica con uno di questi schemi per apportare eventuali modifiche.

Bibliografia

Hess G. *60-second Poster Evaluation*. Usa: NC State University 2009. www.ncsu.edu/project/posters/NewSite.

Hess G, Tosney K, Liegel L. *Creating effective presentations*. Usa: NC State University 2009. www.ncsu.edu/project/posters/NewSite.

Maina S, Iannone R. *Pubblicazioni mediche. Guida alla scrittura*. Torino: SEEd 2007.

Poster preparation guidelines in the digital age. SciForInc. The Science Forum. www.scifor.com/Guidelines.htm.

Purrington C. *Advice on designing scientific posters*. Pennsylvania: Department of Biology, Swarthmore College 2004. www.swarthmore.edu/NatSci/cpurri1/posteradvice.htm.

Realizzare presentazioni efficaci: una guida semplice e veloce. www.notemplate.it/guida/realizzare-presentazioni-efficaci.

Writing guides poster sessions. Colorado State University. <http://writing.colostate.edu/guides/speaking/poster/index.cfm>.

Si può visualizzare la versione in PowerPoint nel portale scientifico di SIMG (Progetto ASCO)
www.progettoasco.it/ideare-un-poster-scientifico-2/

Stima della conoscenza dei disturbi del comportamento alimentare nella popolazione universitaria di Padova. Uno studio pilota

Nicola Meda, Zakaria Achouri, Irene Slongo, Silvia Martignago, Federico Medea, Claudia Mistrorigo, Chiara Montanaro, Elisa Rossi, Francesco Visioli

Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova

Estimation of the knowledge of eating behavior disorders in the university population of Padua. A pilot study

Summary. Eating Disorders (EDs) are characterized by a complex multifactorial etiology, with several risk factors. The aim of this study was to identify and quantify the general and specific knowledge possessed in food psychopathology by university students of Padua. Particular attention was paid to risk factors for this category of psychiatric disorders. University students of Padua demonstrate a good general knowledge of EDs. The knowledge of risk factors for the development of these psychopathologies was very low. It should be noted that only one subject in the entire sample was aware of the existence of specialist centers for the treatment of EDs: more attention should be given to the onset of this type of disorder.

Introduzione

I disturbi del comportamento alimentare (DCA) sono una realtà complessa e dalle molte sfaccettature^{1,2}. Questo si riflette nella difficoltà di trovare approcci terapeutici multidisciplinari (farmacologici, psicoterapeutici e dietetici) efficaci nella cura di queste psicopatologie. L'instaurarsi di queste condizioni è ancor di più difficile indagare: i DCA sono disturbi della psiche caratterizzati da eziologia multifattoriale, bio/psico/sociale, i cui fattori di rischio, seppur alcuni definiti in maniera chiara³, interagiscono tra loro in maniera non-lineare⁴. Il primo modo per prevenire lo sviluppo di disturbi alimentari conclamati sembrerebbe quello di aumentare il grado di conoscenza degli stessi. Teoricamente, individui con un grado di istruzione alto dovrebbe possedere più conoscenze riguardanti i DCA. Alcuni studi, tuttavia, indicano che questi disturbi siano prevalenti nella popolazione universitaria^{5,6}. Da un punto di vista di sanità pubblica questo è molto importante^{6,7}.

Abbiamo quindi preparato e distribuito un questionario per valutare, in una popolazione campione di studenti di Medicina dell'Università di Padova, il grado di conoscenza dei DCA e delle strategie di salute pubblica già in atto per il loro trattamento.

Metodi

Costruzione del questionario

Per l'indagine sono state scelte in totale 15 domande, ognuna basata su dati disponibili in letteratura, così suddivise in aree d'indagine o sottogruppi:

- 6 che indagano la conoscenza generale dei DCA;
- 6 che indagano la conoscenza più approfondita di alcuni aspetti dei disturbi sopracitati;
- 1 di indagine per stabilire a chi un universitario che crede di soffrire di DCA si rivolgerebbe per primo;
- 1 di indagine per stabilire quanti universitari abbiano finora rinunciato ad almeno una prestazione sanitaria in ambito di salute mentale e per quale motivo;
- 1 di indagine sulla conoscenza dei fattori di rischio per lo sviluppo di un DCA.

Le risposte alle domande generali e specifiche si basano su un semplice "Vero o Falso". Viene comunque inserita l'opzione "Non so", per evitare che chi non conoscesse una determinata realtà fosse obbligato a porre una risposta. Questo ci consente di misurare, inoltre, il grado di "non conoscenza".

Le domande del questionario sono riportate nella Tabella I (2, 3, 4, 5, 7, 8 sono gli studi

a cui ci riferiamo per l'estrapolazione delle domande sottoposte).

Criteri di inclusione

I soggetti, i cui questionari sono stati presi in considerazione, sono inseriti nell'ambiente accademico patavino con diversi gradi di istruzione (da matricola universitaria a PhD) e ambienti di formazione. L'età minima rilevata è di 19 anni e la massima di 30. Il campione è risultato omogeneo per sesso, età e corso di laurea. La somministrazione delle domande è avvenuta in un unico momento prima di un incontro di sensibilizzazione sull'ortoressia nervosa, tenuto dall'associazione "Nutrimente" e organizzato dal gruppo studentesco "L'Ombra di Galileo".

Considerando il numero totale di questionari esaminati, questo varia tra i diversi sottogruppi (parte generale, specifica e speciale), in quanto sono state escluse eventuali parti che presentassero almeno una domanda senza risposta e tenute in considerazione le aree d'indagine complete (un questionario può non essere stato analizzato per l'area di conoscenza generale ma solo per la specifica, in quanto quest'ultima presentava tutti gli *item* completati).

Il numero totale di questionari raccolti è stato 162. Di questi 159 sono stati presi in considerazione per l'indagine sulla cono-

TABELLA I.

Domande (e risposte corrette) del questionario

Parte generale	% Corrette	% Errate	% "Non so"
1. I DCA colpiscono maggiormente le femmine? (Si)	62	11	27
2. I DCA sono più sviluppati nei paesi industrializzati? (Si)	83	2	15
3. Si può ottenere una remissione completa (scomparsa) dei sintomi di un disturbo alimentare? (Si)	43	25	32
4. Chi soffre di anoressia è sottopeso? (Si)	79	17	4
5. Chi è sottopeso soffre di anoressia? (No)	98	1	1
6. Si può morire per un DCA? (Si)	84	2	14
Parte specifica	% Corrette	% Errate	% "Non so"
7. L'ortoressia nervosa è ufficialmente classificata come DCA? (No)	18	49	33
8. Un soggetto con bulimia riesce a perdere peso per più di un mese senza riacquistarlo? (No)	40	7	53
9. L'ortoressia è associata all'anoressia nervosa? (Si)	29	15	56
10. Tra anoressia, bulimia e ortoressia, quest'ultima è la condizione psichiatrica più diffusa nella popolazione generale? (Si)	11	49	40
11. Esistono farmaci in grado di migliorare la qualità della vita di chi soffre di DCA? (Si)	49	10	41
12. Chi si occupa di nutrizione umana è maggiormente esposto al rischio di sviluppare ortoressia rispetto alla popolazione generale? (Si)	21	44	35
Parte speciale			
A. Se lei soffrisse di un DCA a chi chiederebbe aiuto?			
B. Lei ha mai rinunciato a una prestazione in ambito di salute mentale? Se sì, indichi l'ordine delle motivazioni: paura del giudizio altrui, difficoltà economiche, nessuno era disponibile/faceva al caso mio, posso cavarmela da solo/a			
C. Ordini dal più grave al non influente i seguenti fattori rischio per lo sviluppo di un DCA: praticare sport per controllare il peso, aver subito un abuso sessuale, aver seguito una dieta, aver sofferto di un disturbo ossessivo-compulsivo, aver fatto/fare uso di droghe (1. dieta, 2. DOC, 3. sport, 4. abuso, 5. droga)			

scienza dei fattori di rischio (3 risultavano non validi prima della selezione), 151 per indagare eventuali rinunce a prestazioni in ambito di salute mentale, 147 per conoscere a chi uno studente, nell'ipotesi soffrisse di DCA, si rivolgerebbe, 150 per sondare la conoscenza dei DCA nel nostro campione attraverso la parte specifica e generale.

Variabili di interesse

Sono state ricavate le percentuali di risposte (corrette/errate/non so) per ogni singola domanda. Da queste è stata calcolata la media per le aree d'indagine generale e specifica, in modo da avere una visione "cumulata" della distribuzione di risposte corrette all'interno dei diversi sottogruppi d'indagine. Per la parte speciale sono state calcolate le varie percentuali di risposta riguardanti: la

prima persona a cui si chiederebbe aiuto in caso di sofferenza per DCA; i motivi per cui il soggetto ha rinunciato alle cure in ambito di salute mentale; la conoscenza dei fattori di rischio. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, particolare attenzione è stata data a ciò che il campione credeva fosse il maggior RF per il successivo sviluppo di un DCA.

Risultati

Parte generale e specifica

Abbiamo rilevato quindi le percentuali di risposte date corrette, sbagliate e segnate come "non so", per ogni singola domanda inclusa nella parte generale e nella parte specifica. I risultati sono stati riportati in Tabella I. Abbiamo ritenuto tuttavia più esplicitiva un'esposizione grafica dei risultati cumulati.

Sono stati costruiti due grafici a barre, uno per la parte generale e uno per la parte specifica. Le medie percentuali successivamente riportate, e il minimo e massimo dentro cui si collocano (per i quali viene riportata anche la domanda che ha segnato tali valori percentuali), si riferiscono alla probabilità che una persona risponda – correttamente, in maniera errata o etichettando come "non so" – a una domanda di una determinata categoria. A tal proposito, inizialmente, veniva considerata la domanda "L'ortoressia nervosa è ufficialmente classificata come DCA?" come appartenente alla parte generale. Tuttavia all'analisi ci si è resi conto che la distribuzione percentuale delle risposte a questa domanda era tipica della parte specifica (si veda oltre). È quindi stata considerata come una domanda che richiedesse una

conoscenza più approfondita rispetto alle prime sei e la si è considerata nella successiva categoria (parte speciale). Per la parte generale si è riscontrato che la media di risposte corrette è del 75%, con un minimo del 43% ["Si può ottenere una remissione completa (scomparsa) dei sintomi di un disturbo alimentare?"] e un massimo del 98% ("Chi è sottopeso soffre di anoressia?"); la media di risposte sbagliate si attesta al 10%, con un minimo dell'1% ("Chi è sottopeso soffre di anoressia?") e un massimo del 25% ["Si può ottenere una remissione completa (scomparsa) dei sintomi di un disturbo alimentare?"]; la media di risposte segnate come "non so" è del 15%, con un minimo dell'1% ("Chi è sottopeso soffre di anoressia?") e un massimo del 32% ["Si può ottenere una remissione

completa (scomparsa) dei sintomi di un disturbo alimentare?"]. (Fig. 1A). Nella parte specifica è stato calcolato che la media di risposte corrette si attesta al 28%, con un minimo dell'11% ("Tra anoressia, bulimia e ortorexia, quest'ultima è la condizione psichiatrica più diffusa nella popolazione generale?") e un massimo del 49% ("Esistono farmaci in grado di migliorare la qualità della vita di chi soffre di DCA?"); la media delle risposte errate è del 30% con un minimo del 7% ("Un soggetto con bulimia riesce a perdere peso per più di un mese senza riacquistarlo?") e un massimo del 49% ("Tra anoressia, bulimia e ortorexia, quest'ultima è la condizione psichiatrica più diffusa nella popolazione generale?"). Per le risposte indicate come "non so" la media si poneva, tra un minimo del 33%

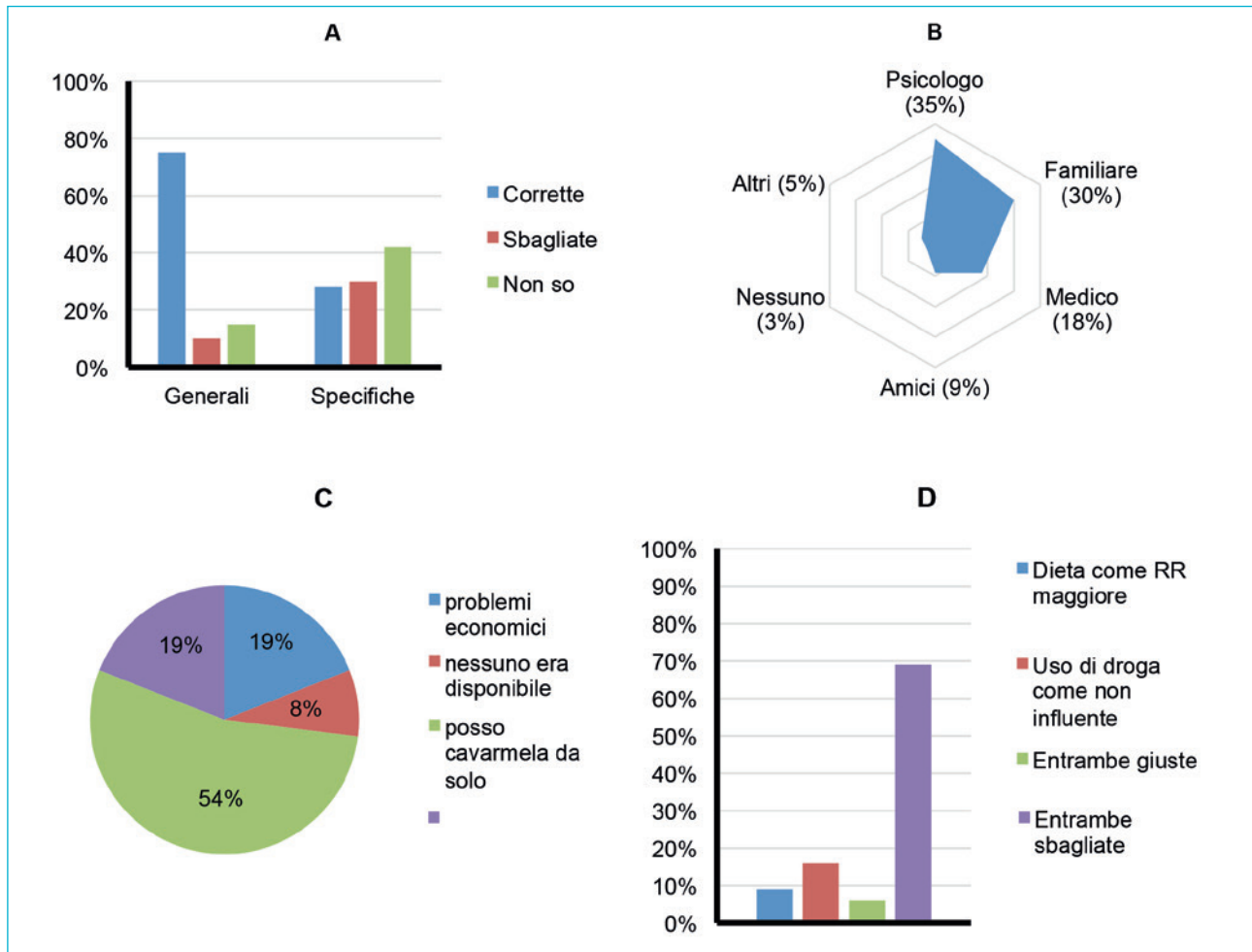
("L'ortorexia nervosa è ufficialmente classificata come DCA?") e un massimo del 56% ("L'ortorexia è associata all'anoressia nervosa?"), al valore di 42% (Fig. 1A).

Parte speciale

Alla richiesta di indicare a chi gli studenti si rivolgerebbero per chiedere aiuto se pensassero di soffrire di un DCA, lo psicologo è stato indicato dal 35% del campione; un familiare per il 30% e un medico per un 18%; sotto i 10 punti percentuali si pongono "gli amici" (9%) "altri" (5%), tra cui nutrizionista, figure religiose) e "nessuno" per un 3%. (Fig. 1B). Venne successivamente richiesto ai soggetti di ordinare le motivazioni per cui hanno rinunciato ad almeno una prestazione professionale in ambito di salute mentale, qualora questo fosse mai accaduto. Nel nostro

FIGURA 1.

A) Distribuzione delle domande: generali e specifiche. B) A chi il soggetto chiederebbe aiuto se pensasse di soffrire di un DCA. C) Perché alcuni individui rifiutano un aiuto professionale in ambito di salute mentale. D) Conoscenza dei fattori di rischio.



campione l'82% dei soggetti non ha mai rinunciato alla suddetta. Del restante 18% riportiamo la motivazione indicata come la più influente per l'avvenuta rinuncia: il 54% dichiara "posso cavarmela da solo"; il 19% per "problemi economici"; un altro 19% non riporta alcun ordine e l'8% sceglie l'opzione "nessuno era disponibile/faceva al caso mio". Si riporta per completezza che nessuno (0%) ha selezionato come motivazione "paura del giudizio altrui" (Fig. 1C). L'ultima area investigativa è quella riferita alla conoscenza dei fattori di rischio (RF) per lo sviluppo di un DCA. Si è richiesto al campione di ordinare i possibili fattori di rischio dal più grave (numerato con un 1) al non influente (5). Ponevamo quindi "aver seguito una dieta" come primo fattore di rischio (RR = 18 (3)) e come non influente "aver fatto/fare uso di droghe" (si veda sempre (3)). Solo il 6% è stato in grado di indicare correttamente entrambe le opzioni nell'ordine reale, il 9% ha indicato la dieta come fattore di rischio più grave e il 16% la droga come non influente sullo sviluppo successivo di un DCA; il restante 68% non è a conoscenza dei fattori di rischio per lo sviluppo della psicopatologia alimentare (Fig. 1D). Infine abbiamo analizzato a quale RF i soggetti intervistati attribuiscono maggior gravità: abbiamo verificato che il 52% pone come primo RF "aver sofferto di un disturbo ossessivo-compulsivo".

Discussione

Dai dati rilevati si evince una buona conoscenza generale dei DCA nella popolazione universitaria padovana. Risulta invece assai carente la conoscenza più dettagliata di queste psicopatologie; non è tuttavia da ritenersi grave, data la specificità delle domande poste e considerando che, in media, nelle 6 domande, il 42% ha segnato "non so" (quindi non presentava "credenze" errate). Nella parte speciale abbiamo individuato come il nucleo familiare, per vicinanza al malato e supporto emotivo, sia l'ambiente elettivo su cui puntare per una sensibilizzazione sul riconoscimento dei primi segni di un possibile DCA. È di fondamentale importanza, tuttavia, rendere il più noto possibile

l'esistenza di un iter per la presa in carico del paziente nei centri specializzati di cura DCA (ampiamente distribuiti sul territorio veneto). Infatti solo un soggetto ha specificato che si rivolgerebbe ai centri specifici predisposti sul territorio per la cura della psicopatologia alimentare, mostrando come nella popolazione universitaria di Padova non ci sia la conoscenza delle possibilità di cura offerte dai servizi psichiatrici territoriali (nonostante proprio in sede padovana sia ubicato il centro regionale per la cura dei DCA).

Riteniamo ancor più allarmante che, tra gli studenti universitari, quasi 1 su 5 abbia rinunciato ad almeno una prestazione in ambito di salute mentale. Ancor più grave consideriamo che la prima motivazione riportata dal 54% di questi sia "posso cavarmela da solo". Crediamo che questo evidenzi come, generalmente, non venga posta la salute mentale sullo stesso piano di quella fisica ma, anzi, si possa arrivare a sminuire la valenza della prima. La restante parte, di cui vogliamo ora considerare il 38% ("problemi economici" e "nessuno era disponibile/faceva al caso mio") risultava, a nostro giudizio, non informata (entrambi i gruppi) riguardo ai servizi offerti dall'università, come SAP – Servizio di Assistenza Psicologica –, gratuitamente e con numerosi professionisti al loro interno.

Infine si vuole porre l'attenzione sulla conoscenza dei RF: si è notato come meno del 10% degli universitari sia stato in grado di attribuire il maggior RR alla dieta rispetto agli altri fattori. Non essere a conoscenza che una scelta comportamentale (relativamente comune) come seguire una dieta può avere risvolti psicopatologici, ipotizziamo giochi un ruolo fondamentale nell'aumento dell'incidenza di questi disturbi verificatosi negli ultimi decenni. L'opinione di circa metà del campione è che il "DOC" sia il fattore più grave nello sviluppo dei DCA. Questa falsa credenza ci porta a ipotizzare come si preferisca attribuire a cause genetiche, o a disturbi già instaurati, il maggior rischio per ulteriori patologie psichiatriche piuttosto che considerare le nostre scelte comportamentali (seguire una dieta-drastica-per dimagrire) come prime cause

eziologiche delle malattie mentali in ambito alimentare.

I principali limiti di questo studio pilota riguardano la scarsa numerosità (peraltro paragonabile a quella di altri studi effettuati in popolazioni universitarie) e il fatto che i partecipanti abbiano volontariamente partecipato a una conferenza introduttiva, portando a un possibile *self-selection bias*. Riteniamo tuttavia che i risultati dell'indagine siano sufficienti a sensibilizzare il medico di medicina generale a porre attenzione nel comunicare con gli studenti con cui interagisce e a sensibilizzarli sulla disponibilità di presidi socio-sanitari atti a regolare il loro approccio ai regimi dietetici.

Bibliografia

- Moore CF, Sabino V, Koob GF, et al. *Neuroscience of compulsive eating behavior*. *Front Neurosci* 2017;11:469.
- Herranz Valera J, Acuna Ruiz P, Romero Valdespino B, et al. *Prevalence of orthorexia nervosa among ashtanga yoga practitioners: a pilot study*. *EWD* 2014;19:469-72.
- Patton GC, Selzer R, Coffey C, et al. *Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years*. *BMJ* 1999;318:765-8.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition*. Arlington, USA: American Psychiatric Association 2013.
- Yu Z, Tan M. *Disordered eating behaviors and food addiction among nutrition major college students*. *Nutrients* 2016;8: pii: E673.
- Brytek-Matera A, Fonte ML, Poggiogalle E, et al. *Orthorexia nervosa: relationship with obsessive-compulsive symptoms, disordered eating patterns and body uneasiness among Italian university students*. *EWD* 2017;22:609-17.
- Schaumberg K, Welch E, Breithaupt L, et al. *The science behind the academy for eating disorders' nine truths about eating disorders*. *Eur Eat Disord Rev* 2017;25:432-50.
- Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, et al. *Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies*. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:724-31.
- Stice E, Mazotti L, Weibel D, et al. *Dissonance prevention program decreases thin-ideal internalization, body dissatisfaction, dieting, negative affect, and bulimic symptoms: a preliminary experiment*. *Int J Eat Disord* 2000;27:206-17.

Trascrittomica: la differenza che conta

Martina Collotta

Candiolo Cancer Institute - FPO, IRCCS, Candiolo, Torino

In questo numero affronteremo il tema dell'analisi dei trascrittomi, un utile strumento per la descrizione del comportamento molecolare di cellule e tessuti, in condizioni fisiologiche e/o patologiche.

L'analisi dell'*espressione genica differenziale*, infatti, risulta essere un valido ausilio per la pratica clinica, per identificare cambiamenti patologici a livello molecolare, ancor prima che si manifestino segni clinici, per predire l'evoluzione della patologia, per avere un riscontro obiettivo della risposta o meno alla terapia.

Se gli aspetti che affronteremo vi sembreranno eccessivamente tecnici, sappiate che essi sono indispensabili per comprendere la letteratura medico-scientifica che approccia la clinica a partire da una prospettiva molecolare (*genomica, trascrittomica, proteomica*).

Conoscere il “come” dell'ottenimento dei risultati *omici*, permetterà di valutare gli stessi criticamente, oltre che di comprenderne maggiormente le importanti ricadute cliniche che riguardano un futuro immediato, se non, addirittura, il presente della clinica medica.

Contare la differenza che conta

Dal box di presentazione di questo articolo, avete certamente intuito che la branca delle scienze *omiche* che andremo ad analizzare è, come le altre, di non trascurabile rilevanza clinica.

Di fronte a una condizione patologica qualsiasi, quello che permette di definirla tale è proprio la *differenza* rispetto alla fisiologia, alla norma, all'ambito di valori di riferimento (per dirla con la nuova medicina statistica). Quando si tratta di definire in *cosa* consista questa differenza, tuttavia, non è facile a dirsi.

Allo stato attuale delle cose, non possiamo, da clinici, limitarci all'oggettività dei segni (o all'oggettivizzazione, spesso forzata, dei sintomi), ma dobbiamo necessariamente ricorrere al dato, al *quantum*.

Le analisi di laboratorio, gli esami clinici strumentali corredati di parametri numerici oggettivi, l'*imaging* capace di quantificare l'intensità di un segnale... ma non solo. La medicina contemporanea, grazie allo sviluppo scientifico avvenuto in campo biomedico, permette di descrivere *differenze a livello molecolare* e, perfino, di *quantificare* tali differenze, ovvero *contare* la differenza! Nel campo delle scienze omiche, lo abbiamo visto con la genomica, possiamo par-

lare di differenze in termini di mutazioni puntiformi, inserzioni e delezioni o, ancora, di modifiche del DNA che non riguardano la sequenza nucleotidica, ma l'epigenoma (modificazioni delle code istoniche, stato della cromatina ecc.).

Facciamo ora un passo avanti, ricordando il *dogma centrale della biologia molecolare*: guardiamo al *trascrittoma*, per capire come esso sia, almeno per ora, il migliore strumento attraverso cui descrivere e quantificare quella differenza tra fisiologico e patologico, tra il prima e il dopo (nelle fasi del ciclo cellulare, dello sviluppo o pre- e post-terapia), che deve essere oggettivata per raggiungere quella soglia di evidenza che permetta il *consensus* della comunità scientifica.

Un passo avanti nello studio delle omiche: la trascrittomica

Lo scopo dell'approccio olistico delle scienze *omiche*, ricordiamo, è quello di conoscere principi operativi biologici complessi, a partire da un approccio integrato, in cui i fattori vengono studiati nel loro insieme quali *pool* di molecole biologiche che fanno parte di una cellula o di un sistema cellulare o tissutale.

L'integrazione tra le scienze e le tecnologie omiche, nella cosiddetta *biologia dei sistemi complessi*, permette così di migliorare la comprensione del *sistema*, considerato come insieme delle molecole biologiche che lo compongono.

Trattandosi di una scienza *omica*, la *trascrittomica* affronta l'analisi degli RNA collettivamente, prendendo in considerazione tutto il *pool* di RNA cellulari.

Dal DNA, trascritto in RNA messaggeri (mRNA), giungiamo alle proteine attraverso il processo di traduzione. Fermandoci al primo *step*, quello della trascrizione, guardiamo al *pool* degli RNA intracellulari.

Il *trascrittoma* comprende l'insieme delle molecole di RNA presenti in una cellula di un dato tessuto in un dato momento. Possiamo guardare solo agli mRNA, che contengono in sé l'informazione genetica codificante le proteine, o anche a tutte le altre forme di RNA intracellulari che svolgono, per lo più, funzioni regolatorie (dagli RNA di trasporto o tRNA, a quelli ribosomiali o rRNA, fino ai forse meno noti *micro-RNA* o ai *long non-coding RNA*).

Possiamo dire che il trascrittoma costituisce una peculiarità della singola cellula in un determinato momento o condizione. L'espressione dei trascritti, infatti, si modifi-

ca a seconda delle condizioni dell'ambiente extra- e intra-cellulare.

L'oggetto di studio della *trascrittomico* è proprio questo: il trascrittoma cellulare o tissutale, insieme con le variazioni che esso subisce tra cellula e cellula o tessuto e tessuto, in seguito a mutamenti delle condizioni in cui la cellula si trova.

L'analisi dell'espressione genica differenziale

L'espressione genica tessuto-specifica determina il fenotipo morfo-funzionale dei tipi cellulari e tissutali.

In ogni cellula differenziata e in ogni particolare momento dello sviluppo è attivo solo un sottoinsieme di geni. In tutti gli organismi viventi, infatti, le informazioni contenute nel genoma non si esprimono contemporaneamente, ma sono finemente regolate.

I geni possono essere divisi, semplicisticamente, in tre categorie: quelli a espressione costitutiva (*housekeeping genes*), quelli a espressione *condizionale* (inducibili o reprimibili), geni *specializzati* (tessuto-specifici, stadio-specifici, che a loro volta possono essere costitutivi o condizionali).

L'attivazione o inattivazione dell'espressione genica negli eucarioti, avviene in base al differenziamento cellulare durante lo sviluppo, alla regolazione del ciclo cellulare, alla risposta a mediatori esterni (ormoni, fattori di crescita, citochine ecc.).

Per definire un gene *differenzialmente espresso* si tiene conto se la sua espressione genica si discosta dalla situazione di uguale espressione nei due stati in modo significativo, confrontando, ad esempio, con un valore soglia per definire se sovra- o sotto-espressi rispetto a tale valore di espressione.

Differenti trascrittomi non significano altro se non differenti *pool* di geni attivati e attivamente trascritti (per poi essere tradotti in proteine o per "restare" RNA a funzione regolatoria).

Quantificare il trascrittoma permette di comprendere quali geni siano attivati nelle diverse fasi del ciclo cellulare, dello sviluppo o in risposta a determinati segnali provenienti dalle altre cellule e dall'ambiente extracellulare.

Dall'approccio *one-gene* (di singolo gene), con le scienze *omiche*, siamo giunti all'ap-

proccio di tipo *large-scale* (su larga scala). Nel primo caso, ci si limitava unicamente a valutare se il gene di interesse era espresso o meno in un tessuto in un dato momento dello sviluppo e quanto era attivo dal punto di vista trascrizionale; nel secondo caso si considerano gli stessi parametri, ma prendendo in considerazione più geni simultaneamente, attraverso lo studio dei profili di espressione del genoma, o trascrittomi.

La *trascrittomico quantitativa* si occupa di effettuare un'analisi differenziale dell'espressione genica ottenuta confrontando i profili trascrizionali di due o più tessuti o del medesimo tipo cellulare in condizioni o momenti diversi (es. diversi per fase di sviluppo, fase del ciclo cellulare, salute o malattia).

L'analisi dei trascrittomi viene effettuata attraverso l'utilizzo di due differenti tecnologie: la prima, basata sull'ibridazione (*microarray*), la seconda, basata su tecnologie NGS (*Next-Generation Sequencing*).

Nel 1995 vennero sviluppati i primi *microarray* basati su *spotting* di molecole di cDNA, nel 2002 si passò a utilizzare i cosiddetti *high density oligo microarrays*; dal 2008 abbiamo a disposizione anche la tecnica di *RNA-Seq* che permette il sequenziamento degli RNA messaggeri attraverso tecniche di tipo NGS.

I microarray

Per quanto da molti i *microarray* (Fig. 1) siano considerati una tecnica quasi obsoleta, alla luce delle nuove tecnologie di RNA-Seq in tutte le loro possibili varianti, riteniamo utile presentare questa tecnica di ibridazione per facilitare la comprensione del concetto di analisi differenziale e per comprendere il perché del salto qualitativo (o meglio, quantitativo, e vedremo poi perché) permesso dal NGS applicato all'RNA.

I *microarray* sono costituiti da un supporto solido su cui sono "ancorate" delle sonde di DNA (*probe*) che occupano specifiche posizioni all'interno dell'*array*, in modo da poter essere identificate da coordinate spaziali. Un *microarray* di DNA (o *chip* a DNA) è un insieme di microscopiche sonde di DNA attaccate a una superficie solida (vetro, plastica o chip di silicio) formanti un *array* (matrice). Tali *array* permettono di esaminare simultaneamente la presenza di moltissimi geni all'interno di un campione di DNA.

Ogni sonda, presente in numerose copie all'interno dello stesso *spot* dell'*array* (il "punto" dove fisicamente la sonda è posizionata), codifica un gene (o una parte di esso) di cui s'intende valutare l'espressione.

L'RNA che costituisce il trascrittoma cellulare, viene trasformato in DNA (detto cDNA), tracciato con marcatori fluorescenti e ibridato con il *microarray*.

L'ibridazione consiste nell'appaiamento del cDNA con il DNA della *probe* ancorato all'*array*; la fluorescenza emessa in seguito all'appaiamento dei nucleotidi complementari dei due filamenti viene dunque quantificata: tanto maggiore la fluorescenza emessa, tanto maggiore è l'espressione del gene corrispondente alla *probe*, nella cellula in esame (quella da cui proviene il cDNA, ottenuto dalla retrotrascrizione dell'RNA in esame).

I limiti di questa tecnica sono numerosi: prima di tutto è necessario conoscere la sequenza dei geni di cui valutare l'espressione, al fine di disegnare le *probe* da caricare sul *microarray*; l'ibridazione è inoltre influenzata da "rumore di fondo" dato da appaiamenti incompleti, imprecisi, che riducono la specificità della tecnica; infine, e questo è il punto cruciale che ha fatto sorgere la necessità di passare a tecnologie NGS, la quantificazione è imprecisa, espressa con un valore continuo.

RNA-Seq

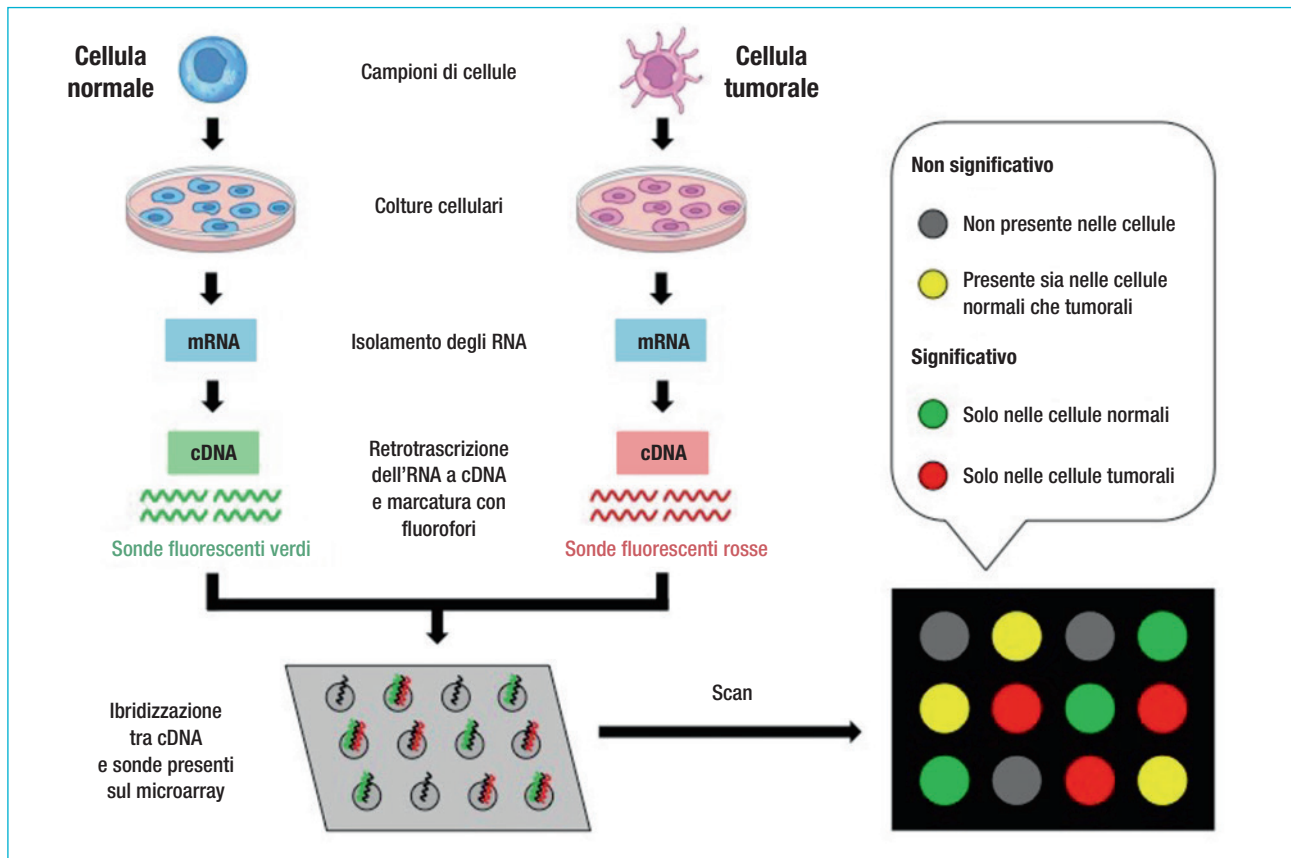
Con le tecniche NGS applicate all'RNA (qui vedremo la tecnica nota come *RNA-Seq*), invece, è possibile analizzare il trascrittoma cellulare, utilizzando come *input* per la strumentazione, l'acido nucleico da sequenziare e quantificare.

Gli RNA cellulari, dopo essere stati estratti dalla cellula, vengono retrotrascritti in DNA, sequenziato attraverso tecniche NGS. Vengono così ottenute delle sequenze di DNA di lunghezza variabile in base alla tecnologia di sequenziamento utilizzata, definite *reads*. Tali sequenze (*reads*) vengono poi mappate su un genoma o un trascrittoma di riferimento per identificare i geni espressi nel campione in esame.

La tecnica è quantitativa: tanto maggiore è il numero di molecole di trascritto (RNA), tanto maggiore sarà il numero di *read* prodotte attraverso il sequenziamento. Il totale delle

FIGURA 1.**Microarray.**

Lo strumento per l'analisi del trascrittoma è il microarray di DNA, che è costituito da una collezione di microscopiche sonde di DNA attaccate a una superficie solida (vetro, plastica o chip silconici), in modo da formare una matrice. Nel caso in cui si vogliono studiare gli mRNA, questi debbono essere estratti dalle cellule, convertiti in DNA complementare (cDNA, ossia un DNA a doppia elica ricostruito a partire dall'mRNA attraverso un enzima chiamato trascrittasi inversa) e marcati con una sonda fluorescente. Quando si fa avvenire l'ibridazione fra la sonda presente sulla matrice e il cDNA bersaglio, quest'ultimo rimarrà legato alla sonda e potrà essere identificato semplicemente rilevando la posizione in cui è rimasto legato. Se, come nella figura, il cDNA proveniente da cellule sane e da cellule malate è marcato con diversi fluorofori, è possibile comparare l'espressione genica in condizioni fisiologiche e patologiche. Da notare che, in alcuni casi, si ottengono risultati non significativi: quando, infatti, sia ha un'equivalente espressione del medesimo gene nella cellula sana e in quella malata, il dato non ha rilevanza sperimentale. Importanti, invece, i dati di espressione specifici per un tipo cellulare.



read allineate su un gene (o un trascritto, o un esone), detto *count*, è una unità di misura dell'espressione del gene stesso, interpretabile attraverso modelli statistici (Fig. 2).

I vantaggi della tecnologia RNA-Seq rispetto a quella dei *microarray*, sempre meno utilizzati, sta essenzialmente nella possibilità di essere utilizzata anche quando non è nota la sequenza del gene in esame (quella che sarebbe necessaria per disegnare le *probe*) e nella maggiore precisione e più alta risoluzione della quantificazione delle misure.

Infatti, i dati di RNA-Seq, i *count*, sono una misura discreta, mentre nel caso dei *microarray* si tratta di dati analogici, ovvero del valore continuo dell'intensità luminosa.

Nel campo dell'analisi dell'espressione differenziale, cioè l'identificazione di geni che presentano significative differenze del loro livello di espressione tra due o più condizioni sperimentali (interne o esterne alla cellula). Si valuta cioè, se le differenze osservate tra i *count* delle diverse condizioni sperimentali siano o meno statisticamente significative.

Analisi dei dati: clusterizzazione e PCA

Come in ogni studio basato su tecnologia *omica*, la quantità di dati generata è enorme, dunque richiede l'utilizzo di software di bioinformatica e statistica per elaborare le

informazioni e creare modelli multidimensionali in grado di spiegare le interazioni all'interno del sistema o tra vari sistemi.

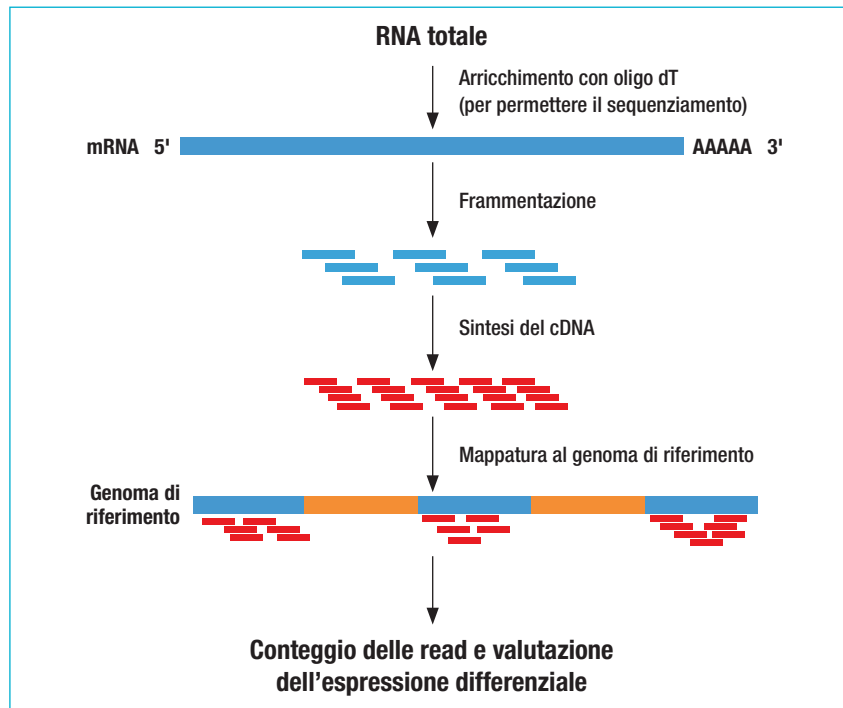
L'analisi dei dati di trascrittomica, avviene in generale attraverso l'utilizzo di metodi di *clustering* (Fig. 3), metodi di statistica multivariata che raggruppano unità statistiche sulla base di misure di similarità o dissimilarità.

Simili rispetto a cosa? Si considerano i geni come punti nello spazio tra cui si misura la distanza: punti vicini sono raggruppati (clusterizzati) insieme.

Gli *algoritmi di clustering* possono essere di tipo *gerarchico* o *non gerarchico*, laddove i primi non necessitano di informazioni a pri-

FIGURA 2.**RNA-Seq.**

L'RNA-Seq è una tecnica per l'analisi del trascrittoma e la sua quantificazione basata sulle tecnologie di Next-Generation Sequencing. I sequenziatori forniscono una valutazione dell'espressione genica attraverso le read, ovvero le sequenze che identificano l'ordine in cui si susseguono le basi azotate che compongono il gene; il numero di read per ciascun gene (mappato su genoma o trascrittoma di riferimento) viene detto count e costituisce una misura dell'espressione genica. Nella figura le read vengono visualizzate come frammenti rossi allineati al genoma di riferimento.



ori e lavorano bottom-up, mentre i secondi sono utili nel caso si voglia definire in anticipo un numero di classi in cui raggruppare i dati gli oggetti (geni).

Un'altra tecnica molto utilizzata è quella dell'analisi delle componenti principali (PCA, *Principal Component Analysis*), che permette di ridurre il numero di variabili causali che descrivono un fenomeno. L'obiettivo è identificare un sottoinsieme di variabili causali dalle quali dipende la maggiore varianza (variabilità) del fenomeno, trovando relazioni non precedentemente sospettate tra le variabili.

Applicazioni cliniche

Il trascrittoma deve essere considerato come una struttura molto complessa e dinamica, sensibile all'ambiente in cui si trovano le cellule e i tessuti in cui viene espresso, sensibile al tempo, alla fase del ciclo cellulare o dello sviluppo del tipo cellu-

lare in esame, sensibile agli effetti di fattori esterni che possono influenzare i processi trascrizionali e post-trascrizionali (ad es. condizioni patologiche).

Ecco allora che possiamo comprendere che quanto accade fisiologicamente e che abbiamo fino a ora descritto, accade anche nelle situazioni patologiche: il trascrittoma di una cellula "malata" è differente da quello di una cellula sana, dunque, a partire da informazioni sui trascritti di soggetti sani o malati, è possibile rilevare quali geni sono espressi in maniera differente tra i due gruppi e, quindi, di evidenziare le conseguenze molecolari della condizione patologica, aiutando così a comprendere l'eziopatogenesi della malattia in esame.

Questo tipo di indagine ha notevoli implicazioni in campo medico-clinico, fornendo un mezzo efficace per la prognosi e la diagnosi precoci, e per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate. Attraverso il monitoraggio del trascrittoma è possibile caratterizzare le

basi molecolari di uno stato patologico ed elaborare protocolli terapeutici mirati e con minori effetti indesiderati.

Tale analisi può essere applicata anche sul medesimo soggetto-paziente lungo i diversi step del *follow-up*, con il fine di verificare l'efficacia o meno di un trattamento o la recidiva di malattia.

L'analisi dei trascrittomi, in clinica, può avvenire a partire da differenti campioni biologici (dal siero, alle urine, fino a liquor, saliva e tessuti).

I cambiamenti dell'espressione genica possono essere associati a patologie come causa genetica multifattoriale. Infatti, alla luce delle nuove conoscenze omiche, non possiamo più pensare al concetto di malattia genetica (quella essenzialmente monogenica) che avevamo in passato: le patologie, infatti, sembrano essere causate non solo dal singolo gene difettoso, ma anche dalle interazioni che esso instaura con altri geni e diversi trascritti o diverse proteine, al cambiamento dei *pool* intracellulari di macromolecole, fino a parlare di malattie *monotrascrittomiche* o *monoproteomiche*.

Vediamo solo alcuni esempi.

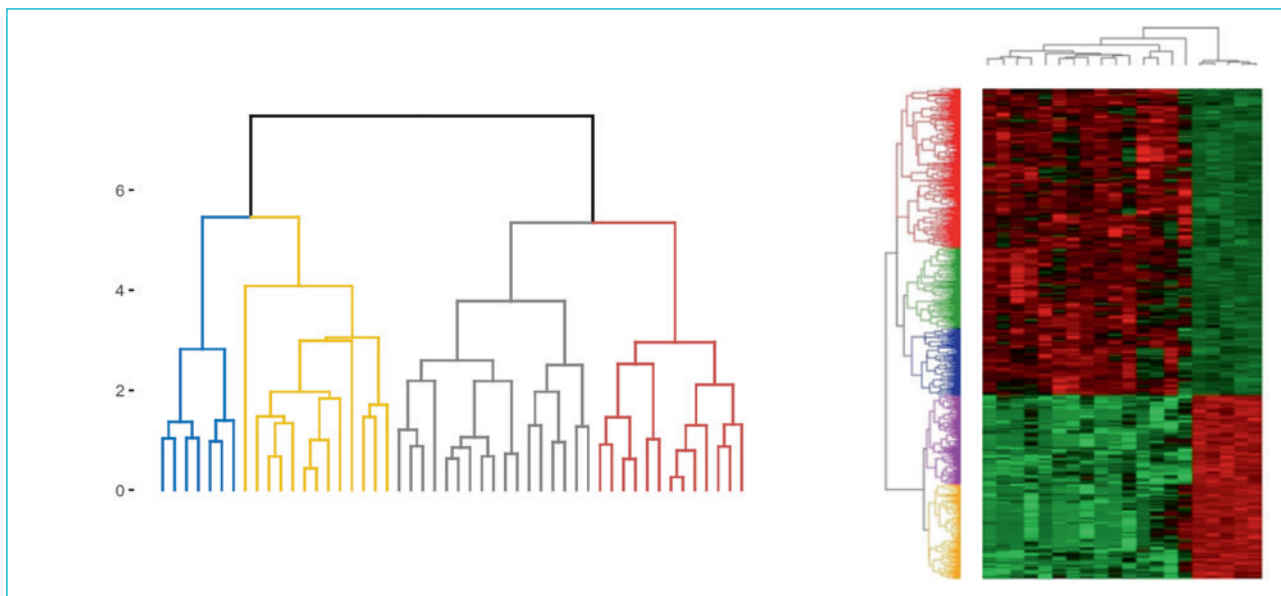
Fasi precise della *vita prenatale* costituiscono infatti il momento di insorgenza di determinate patologie genetiche e neurologiche di alcuni bambini, aprendo scenari sull'applicazione delle tecnologie omiche nella diagnosi pre-natale, per comprendere determinate malattie che in fasi successive dello sviluppo daranno i primi sintomi, modificheranno le loro caratteristiche fenotipiche, per rivelarsi come forme sindromiche complesse.

Nella *sclerosi multipla* a esordio nell'età adulta, una delle maggiori limitazioni sta nel fatto che le alterazioni fisiopatologiche iniziali si siano verificate anche diversi anni prima dell'inizio delle manifestazioni cliniche. Studiare dunque più precocemente i fenomeni che si verificano in questo gruppo di patologie, sia a livello molecolare che clinico, non avrebbe unicamente una finalità di comprensione eziopatogenetica, ma anche terapeutica, permettendo di anticipare le cure (anche prima che i sintomi si siano manifestati) e rallentare il decorso di malattia.

I dati di trascrittomico sono stati inoltre spesso utilizzati per identificare le differenze di espressione geniche nelle *cellule*

FIGURA 3.**Clusterizzazione ed espressione genica differenziale.**

Il clustering gerarchico permette di raggruppare geni con pattern di espressione simili, visualizzandoli attraverso dei dendogrammi (il grafico nella figura). Maggiore è la distanza tra i punti collegati da linee, maggiore è la differenza di espressione. I punti collegati tra loro da linee più brevi rappresentano geni con comportamento via via più simile, partendo dall'alto del dendogramma (la radice dell'albero), fino alla parte bassa (le foglie dell'albero). Nella parte sinistra della figura, il dendrogramma mostra quattro cluster in quattro diversi colori. Nella figura accanto, al dendrogramma viene associata una rappresentazione grafica definita heat map, che spesso utilizza colori analoghi a quelli delle sonde del microarray, per facilitare l'interpretazione dei dati. Da notare che il cluster di geni che occupa la parte alta dell'heat map, ha un comportamento opposto al cluster che occupa la parte bassa: geni attivi e inattivi, espressi o non, ovvero verdi e rossi, seguono andamento opposto.



tumoralì. Gli scopi di tali studi vanno dal cercare di ottenere una migliore classificazione dei tipi di tumori e di identificare i tipi cellulari da cui i tumori provengono, alla caratterizzazione dei profili di espressione che possono aiutare a prevedere la risposta alla terapia, raggruppare i geni per formulare ipotesi riguardanti il loro meccanismo d'azione nella cancerogenesi, identificare nuovi bersagli genici per la chemioterapia. Le modificazioni del trascrittoma *anticipano* le modificazioni istopatologiche riconoscibili solo successivamente e questo vale per un gran numero di patologie, da quelle neoplastiche a quelle neurodegenerative, fino a quelle cardiovascolari e al diabete. È questa la chiave dell'applicazione clinica dell'ana-

lisi dei trascrittomi: *prevedere, anticipare, trattare* ecc. prima dell'esordio clinico.

Infine, i profili di espressione sono utilizzati anche per valutare la *risposta ai farmaci*. È possibile valutare la sensibilità a un certo gruppo di farmaci, identificando anche i geni candidati coinvolti nella risposta ai farmaci.

Bibliografia di riferimento

Mortazavi A, Williams BA. *Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq*, Nat Methods 2008;5:621-8.

Velculescu VE, Vogelstein B. *Serial analysis of gene expression*, Science 1995;270:484-7.

Wang Z, Gerstein M. *RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics*, Nat Review Genet 2009;10:57-63.

OMICS Publishing group [online]. <http://omicsonline.org>.

Per coloro che desiderassero approfondire, basta provare a inserire il nome della patologia di interesse (ad es. *autism*) nella banca dati di PubMed, insieme alle parole chiave *transcriptome* o *gene expression* (o anche *micro-RNA* per chi volesse scendere ancor più nel dettaglio): è interessante vedere quanti studi su specifiche patologie siano stati condotti per identificare i cambiamenti di espressione genica e correlarli alla clinica (dall'eziopatogenesi, alla prognosi, alla risposta alla terapia).

Le sindromi ereditarie dei tumori e il ruolo del medico di medicina generale nell'identificazione precoce

Chiara Mariani¹, Alessandro Guerroni⁴, Andrea Salvetti⁵, Francesco Lapi⁶, Ileana Carnevali², Maria Grazia Tibiletti², Claudio Cricelli³

¹ Medico di Medicina Generale di Saronno, ATS INSUBRIA; ² Genetiste, U.O. Anatomia Patologica dell'Ospedale di Circolo di Varese, ASST Settelaghi; ³ Presidente SIMG;

⁴ Medico di Medicina Generale SIMG, Sesto Calende (VA);

⁵ Presidente Provinciale SIMG, Grosseto; ⁶ Direttore Health Search Institute, Firenze

Video

bit.ly/steloultimate



Le neoplasie a base ereditaria rappresentano nel loro insieme meno del 10% di tutti i casi di tumore^{1,2}. Hanno alla base mutazioni genetiche germinali che, per la maggior parte dei casi, hanno una modalità di trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile in relazione al tipo di mutazione. Frequentemente insorgono in soggetti giovani e in più soggetti della stessa famiglia, e l'interazione gene-ambiente di vita fa sì che la malattia si possa manifestare in maniera eterogenea all'interno dello stesso nucleo familiare. Data la relativa rarità, questi tumori rappresentano un interesse di nicchia entro le rispettive patologie, ma la rilevanza sociale non è trascurabile a causa: della giovane età di insorgenza, dell'alto rischio di tumori metacroni, dello stato d'ansia dei famigliari consanguinei che percepiscono l'elevato livello di rischio di sviluppare a loro volta la malattia e della necessità di programmi di prevenzione personalizzati per i soggetti affetti e i loro famigliari. Le più frequenti sindromi genetiche sono: la sindrome mammella/ovaio con una prevalenza del 1-5/10.000 (ORPHA 145), la sindrome di Lynch/HNPCC con prevalenza sconosciuta (ORPHA 144) e la poliposi adenomatosa familiare (FAP) con una prevalenza 1/19.000. Le citate sindromi sono tutte registrate come malattie rare (www.ORPHA.net) e sono originate da mutazioni patogenetiche di geni noti; di fatto oggi i soggetti affetti da tali sindromi sono identificabili con specifici test genetici. Le mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* si associano a un rischio approssimativo del 50-80% di

sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita, mentre le donne che ereditano una mutazione *BRCA1* hanno una probabilità superiore (20-40%) rispetto a quelle con mutazione *BRCA2* (10-20%) di ammalarsi di tumore dell'ovaio. Anche i soggetti maschi portatori di tali mutazioni (in particolare *BRCA2*) presentano un'aumentata suscettibilità al tumore della mammella, ma con un rischio di entità minima rispetto a quello delle donne. La sindrome di Lynch (LS) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica

dominante, che determina la predisposizione a sviluppare il cancro del colon retto (CRC) e dell'endometrio, è causata da una mutazione a carico dei geni del *mismatch repair* (principalmente *MLH1* e *MSH2*, meno frequentemente *MSH6*, più raramente *PMS2*) che codificano per proteine coinvolte nell'identificazione e riparazione degli errori di mismatch del DNA. Seppur i numeri della loro prevalenza giustificino la definizione di queste sindromi come rare, le loro caratteristiche cliniche e l'aggressività dei tumori che le caratteriz-

TABELLA 1.

STELO	
Una persona affetta da:	
1.	Tumore del tratto gastrointestinale a < di 50 anni
2.	Tumore del tratto ginecologico a < 60 anni
3.	Tumore della mammella a < di 40 anni
4.	Tumore della mammella diagnosticato prima dei 50 anni e/o più di un parente di primo grado con: <ul style="list-style-type: none"> • tumore del tratto gastrointestinale e/o • tumore della mammella bilaterale e/o • tumore della mammella maschile
5.	Tumore della mammella maschile
6.	Tumori multipli nella stessa persona
7.	3 o più tumori, nella stessa sede, in parenti di primo grado dello stesso lato familiare
8.	Mutazioni genetiche in parenti di primo o secondo grado
9.	Storia clinica di 10 o più polipi del tratto gastrointestinale

Con una risposta positiva inviare il soggetto in consulenza genetica oncologica:

primo grado: genitori, figli, sorelle e fratelli

secondo grado: nonni/e, zii/e, nipoti/e

tumori del tratto ginecologico: ovaio, endometrio, tube di Falloppio, peritoneo

tumori del tratto intestinale: stomaco, duodeno, pancreas, colon-retto

zano rendono necessario: studiarle, individuarle e prevenirle.

Dalla letteratura internazionale si evidenzia che misure di sorveglianza adeguate abbassino il rischio oncologico degli individui portatori di mutazioni, inoltre per le sindromi BRCA e Lynch è dimostrata una riduzione della mortalità e morbilità, in tutti i casi trattati con i programmi di sorveglianza intensiva, chirurgia profilattica e chemioprevenzione³.

Una storia familiare suggestiva è uno dei principali fattori di rischio per tutte le sindromi ereditarie dei tumori, dove per rischio s'intende avere una percentuale maggiore, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare un tumore nell'arco della vita⁴. Quindi

i famigliari di pazienti portatori di mutazioni patogenetiche possono anch'essi essere considerati "soggetti a rischio".

L'identificazione di questi soggetti e famiglie avviene attraverso la Consulenza Genetica Oncologica (CGO), come suggerito dalle linee guida FONCAM (Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario agg. 2008) e SIGU (Società Italiana di Genetica Umana, www.SIGU.net). Nella consulenza il genetista valuta il quadro clinico e la storia familiare del soggetto per l'eventuale proposta del test genetico. Ricordiamo che avere una mutazione genetica significa avere un aumentato rischio di sviluppare un tumore ma non avere la certezza di malattia, quindi si esce dal settore

delle diagnosi di presenza e/o assenza di una malattia per entrare in quello della probabilità e dei fattori di rischio^{5,6}.

Quindi la proposta del test genetico non può prescindere dalla consulenza genetica oncologica, dalla presa in carico dei soggetti da un gruppo multidisciplinare di professionisti operanti in ambulatori dedicati, poiché il suo significato e le sue conseguenze devono essere discusse e ben comprese da tutte le figure coinvolte. In particolare occorre chiedersi cosa si sta cercando, perché e quali possano essere le implicazioni pratiche dell'esito del test.

I centri di CGO e gli ambulatori oncologici per gli alti rischi non sono capillarmente diffusi in tutta Italia e quelli presenti si trovano a

TABELLA II.
STELO vs strumenti internazionali.

Modelli	Studi	Popolazione	Reference standard	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN
FHAT	Gilpin et al., 2000	35 carriers 149 non carriers	10%	94	51	0,31	0,97
	Parmigiani et al., 2007	33 carriers 559 non carriers	10%	94	32		
	Panchal et al., 2008	200 carriers 100 non carriers	10%	70	63	-	-
MANCHESTER SCORING SYSTEM	Evans et al., 2004	23 carriers 235 non carriers	10%	87	66	0,20	0,98
	Barcenas et al., 2006	69 carriers 306 non carriers	10%	93	41	0,28	0,96
	Panchal et al., 2008	200 carriers 100 non carriers	15%	58	71	-	-
	Antoniou et al., 2008	365 carriers 1569 non carriers	15%	92	33	0,24	0,95
PAT	Hoskins et al., 2006	737 donne identificate a rischio da 3906 testate durante lo screening mammografico	Assegnazione corretta dell'alta probabilità di mutazione comparata con il modello "The Myriad II" al 10%	100	93	0,63	1,00
FHS-7	Ashton-Prolla et al., 2009	885 donne con ≥ 1 risposta positiva e 910 senza risposte positive da 9218 donne testate nelle <i>primary care clinics</i>	Assegnazione corretta dell'alta probabilità di mutazione comparata con la valutazione genetica	88	56	0,63	1,00
STELO	2018	418 persone con una risposta positiva (90 carriers, 151 non carriers) e 128 senza risposta positiva da 546 pazienti di una clinica genetica	Assegnazione corretta dell'alto rischio di avere una sindrome ereditaria dei tumori comparata con la valutazione genetica	88	52,3	0,85	0,58

gestire una numerosa richiesta di consulenze genetiche, spesso inadeguata perché i soggetti inviati non hanno le caratteristiche peculiari delle sindromi ereditarie dei tumori. Il metodo più efficace per ridurre il numero di accessi impropri in CGO è quello di riuscire a creare un adeguato filtro basato su corrette conoscenze mediche, condivise tra specialisti e medici di famiglia.

Il ruolo del medico di famiglia è fondamentale per l'identificazione dei soggetti a rischio di sindromi ereditaria dei tumori candidabili alla CGO. Egli è il principale promotore di prevenzione, come quotidianamente si realizza negli ambulatori di Medicina Generale (MG) per la prevenzione di molte patologie croniche e disabilitanti. Il medico di medicina generale (MMG) ha un privilegio unico: conoscere e assistere interi nuclei famigliari, anche di differenti generazioni, conoscere le loro abitudini, stili di vita e patologie. In fine è parte integrante e decisionale della rete che coinvolge: istituzioni, specialisti e territorio per la programmazione degli interventi di prevenzione e screening delle patologie oncologiche. In letteratura è stato già ampiamente studiato e dimostrato che il dovere del medico di famiglia e degli specialisti sia di indagare la storia famigliare nei soggetti oncologici per individuare il sospetto di sindromi ereditarie dei tumori, ma ciò nonostante universalmente non è un approccio diffuso⁷. Quindi il medico di famiglia ha tutte le caratteristiche e il dovere di rivestire questo importante ruolo. Per raccogliere correttamente la storia famigliare e individuare i soggetti da inviare in CGO è necessaria la conoscenza clinica delle sindromi e un metodo di raccolta e analisi preciso⁸; a questo scopo esistono da tempo dei questionari, ma non sono noti né diffusi nella pratica medica, probabilmente perché studiati in contesti lontani da quello italiano e poco pratici^{9,10}.

Da questi presupposti nel 2016 un gruppo di lavoro multidisciplinare ha elaborato STELO (Sindromi dei Tumori Ereditari Lynch Ovaio/mammella), uno nuovo strumento ideato per guidare il MMG nel processo decisionale di individuazione dei soggetti a rischio di sindromi ereditarie dei tumori (Tab. I). Nel dicembre 2017 è stato

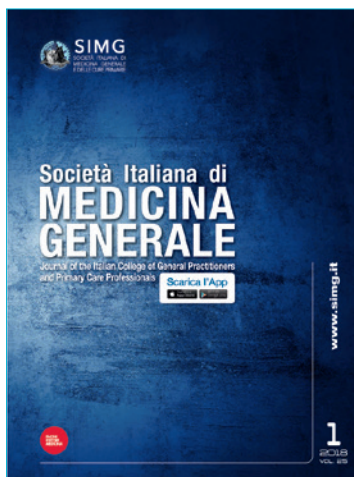
validato statisticamente con uno studio retrospettivo, elaborato da un gruppo di giovani MMG e due specialiste in Genetica oncologica dell'Ospedale di Circolo di Varese (ASST Valle Olona) e approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale di Circolo di Varese. STELO è composto da 9 semplici item che permettono di indagare il sospetto delle sindromi mammella/ovaio, LS e FAP (Poliposi Adenomatose Multiple) nei soggetti affetti da cancro, e la corrispondenza positiva di un item dà l'indicazione a inviare il soggetto in CGO. I risultati statistici sono stati incoraggianti con un 88,5% di sensibilità e il 52,3% di specificità (VPP 0,85, VPN 0,58, ROC area 0,7043, IC 95% 0,65-0,75), esiti del tutto comparabili con gli altri strumenti internazionali (Tab. II). Durante l'ideazione del questionario non era attesa un'elevata specificità, come confermato dall'analisi, perché tra le finalità principali dello strumento c'erano: la rapida compilazione, la chiarezza e l'efficacia nel riconoscere le caratteristiche peculiari e più rappresentative delle sindromi ereditarie dei tumori. Quindi i criteri scelti non potevano essere troppo selettivi, ma dovevano essere abbastanza ampi e semplici da soddisfare tutte le finalità del nuovo strumento. Inoltre non ci si prefiggeva di individuare una percentuale di rischio, ma di elaborare la corretta indicazione a svolgere il percorso di CGO. In Italia fino a oggi non era ancora noto uno strumento pensato ad hoc per la MG, che permettesse rapidamente ed efficacemente di individuare i sospetti per le più frequenti sindromi dei tumori ereditari.

Si può quindi affermare che STELO possiede tutte le potenzialità per essere introdotto nell'attività clinica del medico di famiglia e per essere diffuso a livello nazionale. Ci auspichiamo di proseguire lo studio di validità statistica grazie alla sua diffusione capillare, e di tracciare la mappa nazionale dell'organizzazione dei percorsi di CGO e delle reti tra consulenze genetiche-territorio già esistenti, con la speranza di omogeneizzare le conoscenze, i percorsi di sorveglianza e cura dei soggetti affetti da sindromi dei tumori ereditari.

Un speciale ringraziamento ad AIOM, SIGU, CIPOMO, AIFEG.

Bibliografia

- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al.; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. *Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition*. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;(38):1-93.
- Laloo F, Evans DG. *Familial breast cancer*. Clin Genet 2012;82:105-14.
- Cancer, N.C.C.f. *Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risk in people with family history of breast cancer*. NICE Clinical Guidelines (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068971 2013 [cited 2013]).
- Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, et al. *Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention*. Genet Med 2006;8:571-5.
- Gadzicki D, Evans DG, Harris H, et al. *Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany*. J Community Genet 2011;2:53-69.
- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. *ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes*. Am J Gastroenterol 2015;110:223-62; quiz 263.
- Offit K, Groeger E, Turner S, et al. *The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks*. JAMA 2004;292:1469-73.
- Wood ME, Kadluek P, Pham TH, et al. *Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative*. J Clin Oncol 2014;32:824-9.
- Parmigiani G, Chen S, Iversen ES, et al. *Validity of models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations*. Ann Intern Med 2007;147:441-50.
- Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. *Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation*. Ann Intern Med 2014;160:255-66.



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 (rivista@simg.it).

Articoli

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

Casi Clinici

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

Iconografia

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

Bibliografia Essenziale

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

HS - Newsletter

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



N.4 VOL.25 LUGLIO-AGOSTO 2018

Fibromialgia in Medicina Generale:
epidemiologia e gestione del Medico di Medicina Generale
a cura del Dott. Donato Zocchi..... 2

Studiare le malattie rare con i dati della Medicina Generale: l'esempio dell'acromegalia
*Federico Gatto, Gianluca Trifirò, Francesco Lapi, Francesco Cocchiara, Claudia Campana,
Carlotta Dell'Aquila, Carmen Ferrajolo, Marica Arvigo, Claudio Cricelli, Massimo Giusti, Diego Ferone*..... 6

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

Health Search Dashboard e Comunicazioni..... 9

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Fibromialgia in Medicina Generale: epidemiologia e gestione del Medico di Medicina Generale

La fibromialgia è una patologia ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso e continuo, dalla presenza di punti maggiormente dolorabili in corrispondenza di specifiche sedi muscolo-scheletriche (tender-points) e da una varietà di sintomi clinici d'accompagnamento.

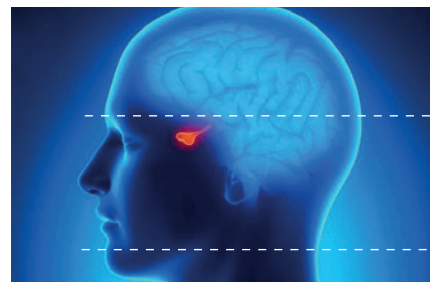


pag. 2

RICERCA INTERNAZIONALE

Studiare le malattie rare con i dati della Medicina Generale: l'esempio dell'acromegalia

L'acromegalia è una malattia rara causata da alti livelli circolanti dell'ormone della crescita (GH) e del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) dovuti, nella quasi totalità dei casi (oltre il 95%), alla presenza di un adenoma ipofisario secernente GH.



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

Fibromialgia in Medicina Generale: epidemiologia e gestione del Medico di Medicina Generale

A cura del Dott. **Donato Zocchi**

Panorama

La fibromialgia è una patologia ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso e continuo, dalla presenza di punti maggiormente dolorabili in corrispondenza di specifiche sedi muscolo-scheletriche (tender-points) e da una varietà di sintomi clinici d'accompagnamento. Generalmente

a questa patologia si associano anche cefalea muscolo-tensiva, disturbi del sonno, colon irritabile e dolore pelvico. Essa può insorgere spontaneamente nel soggetto predisposto, oppure a seguito di eventi scatenanti associati allo stress quali, ad esempio, traumi fisici o psichici.

La sua prevalenza nella popolazione generale varia dallo 0,7 al 3,3% e interessa maggiormente il sesso femminile e la fascia di età tra i 40 e i 60 anni.

La diagnosi di fibromialgia si basa sull'anamnesi caratteristica, dove prevalgono dolore e/o astenia (dolore diffuso diurno e/o notturno, sonno disturbato, astenia e facile affaticabilità, ansia, catastrofismo, crisi fobiche, depressione, ed altri sintomi) e sul rilievo, all'esame obiettivo, di dolorabilità alla palpazione di almeno 11/18 tender-points.

La fibromialgia costituisce circa il 5-7% delle visite nell'ambulatorio del Medico di Medicina Generale (MMG) e il 10-20% di quelle in ambulatorio reumatologico.

Tuttavia, i reumatologi sono concordi nel raccomandare che l'iniziale presa in carico del paziente affetto da fibromialgia dovrebbe avvenire nel setting dell'assistenza primaria, con il supporto di un team multiprofessionale, alla stregua di diverse patologie croniche.

L'invio al reumatologo di riferimento

dovrebbe essere previsto solo nei casi di incertezza della diagnosi e di refrattarietà al trattamento. Inoltre, nei casi di maggiore complessità, in particolare in presenza di rilevanti comorbidità, può essere previsto l'invio ad altri specialisti quali, ad esempio, neurologo, psichiatra, terapista antalgico.

Per ciò che concerne la gestione terapeutica, tutte le linee guida sono concordi nel raccomandare che la terapia farmacologica deve essere presa in considerazione nell'ambito di un approccio più ampio che comprenda anche un supporto di tipo educativo e attività fisica e riabilitativa.

La fibromialgia ha un impatto rilevante sulla qualità della vita del paziente in quanto può causare difficoltà nel compiere le normali attività quotidiane e lavorative. Di conseguenza è facile comprendere come questa malattia generi elevati costi indiretti che si vanno a sommare a quelli diretti dovuti alle visite specialistiche e ai trattamenti farmacologici per la gestione del dolore e delle comorbidità.

Considerata la diffusione, l'elevato grado di disabilità, le numerose comorbidità e l'elevato costo di questa condizione clinica, risulta evidente che una presa in carico adeguata rappresenta la chiave di volta per migliorare la qualità di vita dei pazienti e favorirne il ritorno alle normali attività individuali, lavorative e sociali, con conseguenti risparmi economici. Pertanto, come per altre patologie croniche, anche per la fibromialgia sarebbe auspicabile definire un percorso assistenziale basato sulla multidisciplinarietà che riconosca come attore principale il MMG.

In Italia risulta molto complesso

comprendere l'entità del problema, in quanto nelle diverse banche dati (ISTAT, Ministero della Salute, INPS e INAIL) la fibromialgia non sempre è correttamente classificata. In tale contesto, le banche dati della Medicina Generale rappresentano una preziosa fonte di informazione.

Sulla base di tali premesse, il presente studio si è posto l'obiettivo di analizzare la fibromialgia nel setting della Medicina Generale, mediante l'impiego dei dati di Health Search (HS), al fine di fornire il quadro epidemiologico completo e aggiornato della malattia, nonché della sua gestione da parte del MMG.

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva al 31/12/2016, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza (%) di Fibromialgia, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi di Fibromialgia (ICD9 CM: 729.0) nel 2016;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2016.

Prevalenza d'uso (%) di visite specialistiche tra i pazienti con Fibromialgia, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una richiesta di visita specialistica (suddivise per le diverse discipline) nell'anno 2016;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di Fibromialgia (ICD9 CM: 729.0) nel 2016.

Distribuzione (%) dei farmaci per la Fibromialgia, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di prescrizioni, collegate a una diagnosi di fibromialgia, di ciascuna classe di farmaci nell'anno 2016;
- **denominatore:** numero totale delle prescrizioni di farmaci collegate a una diagnosi di fibromialgia nel 2016.

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

Risultati dell'analisi

All'interno di una popolazione di 1.075.325 assistiti degli 800 MMG ricercatori HS attivi al 31/12/2016, **sono stati identificati 11.194 soggetti con una diagnosi di fibromialgia, corrispondente a una prevalenza di 1,05%**. La prevalenza di malattia è risultata superiore nelle donne

rispetto agli uomini (1,65% F vs. 0,41% M). Analizzando le stime di prevalenza per le diverse classi di età, **in entrambi i sessi, si osserva un incremento fino alla classe 55-64 anni**, per poi diminuire nelle classi di età più avanzate. Il picco di prevalenza è stato registrato tra i soggetti di 55-64 anni, sia donne (2,99%) che uomini (0,55%) (**Figura 1**).

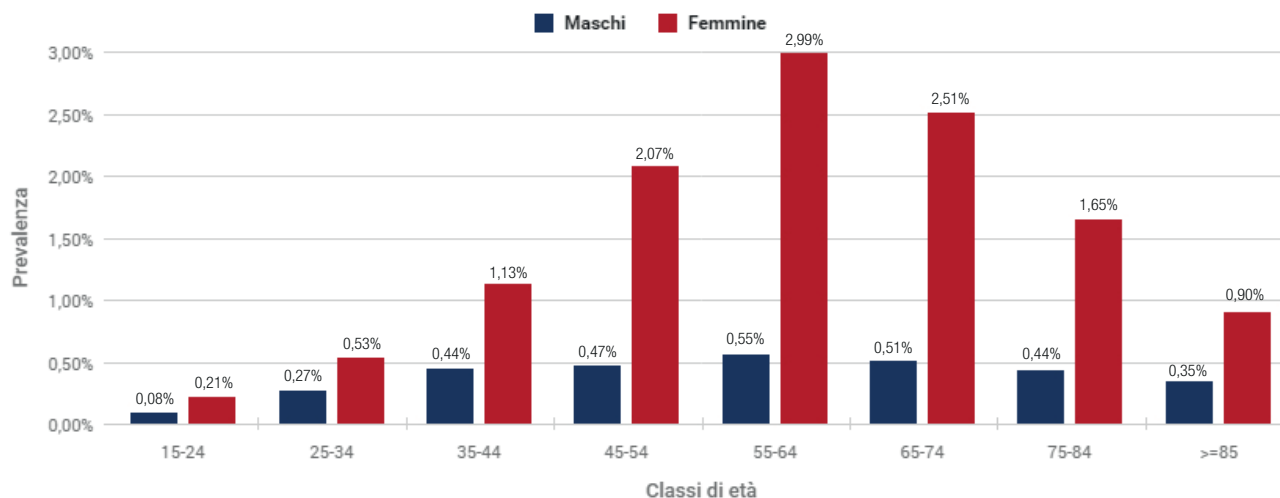
L'analisi della prevalenza di fibromialgia su base regionale ha evidenziato che le Regioni a più alta prevalenza sono: Basilicata (2,52%), Toscana (1,98%), Calabria (1,61%), Emilia Romagna (1,49%) e Friuli Venezia Giulia (1,30%) (**Figura 2**).

Per quanto riguarda la gestione della malattia da parte del MMG, **la visita reumatologica è stata richiesta per il 7,51% dei pazienti con fibromialgia**, la visita fisiatrica per lo 0,97% dei pazienti, la visita neurologica per lo 0,51% e quella ortopedica per lo 0,42% (**Figura 3**).

Analizzando le prescrizioni effettuate dal MMG per i pazienti con una diagnosi di fibromialgia è emerso che **il 10,30% di queste riguardava la classe terapeutica (ATC IV livello) denominata "altri antidepressivi" tra cui rientra la duloxetine**. A seguire, il 7,83% delle prescrizioni comprendeva la classe denominata "altri oppioidi" che include il tramadolo, il 6,72% il gruppo della "vitamina D ed analoghi", il 6,60% "alcaloidi naturali dell'oppio", il 6,27% "altri antiepilettici" comprendenti gabapentin e pregabalin. Inoltre, il 6,06% delle prescrizioni era relativa ai glicocorticoidi e il 6,05% agli SSRI (**Tabella 1**).

Tutti i risultati di questa analisi sono consultabili e navigabili all'interno della Dashboard Health Search nella sezione "Richieste dei ricercatori HS - Fibromialgia".

Figura 1 - Prevalenza lifetime (%) di Fibromialgia nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS. Distribuzione per sesso e fasce di età. Anno 2016



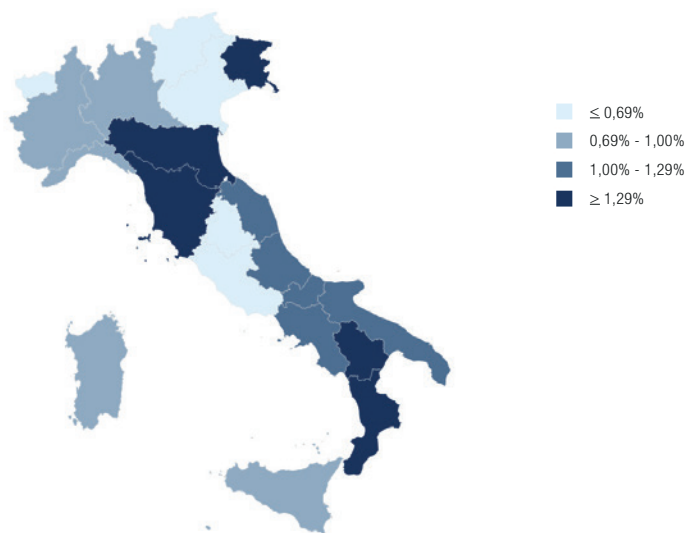
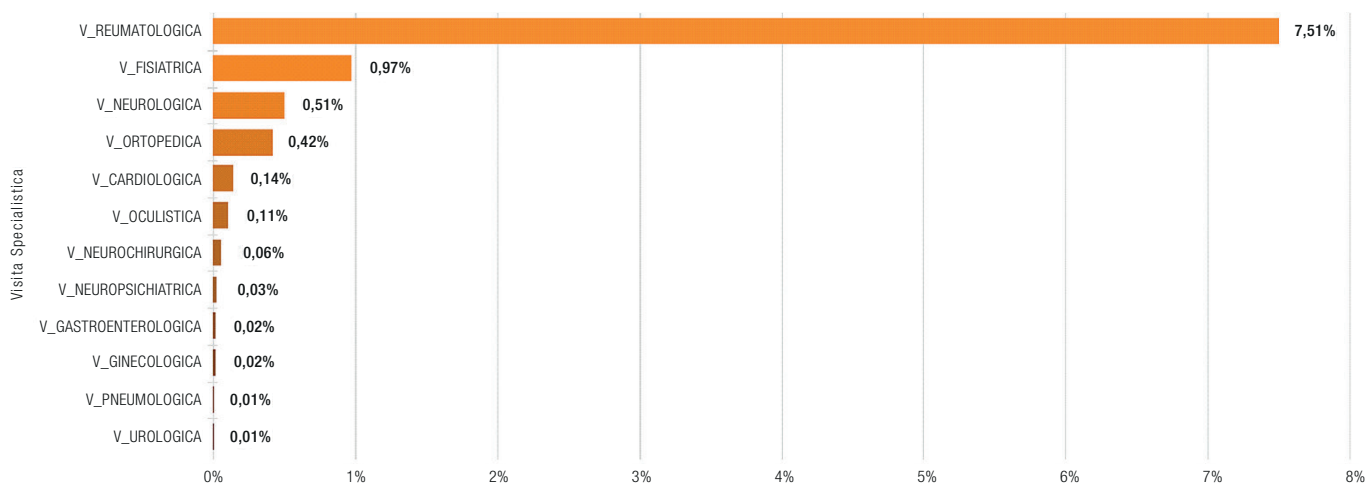


Figura 2 - Prevalenza lifetime (%) di Fibromialgia nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS. Distribuzione per Regione. Anno 2016

Figura 3 - Prevalenza d'uso (%) delle Visite Specialistiche richieste per i pazienti con Fibromialgia in carico agli 800 medici HS. Anno 2016



ATC	Descrizione	N	%
N03AX	Altri antiepilettici	584	6,27
H02AB	Glicocorticoidi	564	6,06
N06AB	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	563	6,05
M03BX	Altri miorilassanti ad azione centrale	496	5,33
A02BC	Inibitori della pompa acida	437	4,69
N06AA	Inibitori non selettivi della ricaptazione delle MAO-	434	4,66
M01AE	Derivati dell'acido propionico	336	3,61
N05BA	Derivati benzodiazepinici	294	3,16
M01AH	Coxib	287	3,08
M01AB	Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate	244	2,62
4AA2F	Integratori alimentari	186	2,00
N03AE	Derivati benzodiazepinici	168	1,80
N02BE	Anilidi	144	1,55
M01AX	Altri farmaci antiinfiammatori/antireumatici non steroidei	142	1,52
P01BA	Aminochinoline	109	1,17
	Altri farmaci	1396	14,99

Tabella 1 - Distribuzione (%) delle prescrizioni effettuate per i pazienti con Fibromialgia in carico agli 800 medici HS. Anno 2016

Il parere del Medico di Medicina Generale

La prevalenza della fibromialgia a livello internazionale è stimata tra il 2-3% e l'8%, invece sulla base delle stime del Consiglio Superiore di Sanità essa varia tra l'1,5% e il 2% della popolazione generale; infine, dai dati della Medicina Generale la prevalenza di questa patologia varia tra lo 0,7 e il 3,3%. Di conseguenza, **ogni MMG massimalista deve aspettarsi di trovare e gestire mediamente 35 pazienti con fibromialgia.**

La significativa prevalenza della fibromialgia nella popolazione generale e la complessità clinica della diagnosi e del trattamento possono avere un rilevante impatto per la Medicina Generale, anche perché le principali linee guida internazionali sono concordi nel raccomandare che **l'iniziale**

presa in carico del paziente affetto da fibromialgia avvenga nel setting dell'Assistenza Primaria da parte del Medico di Famiglia nell'ambito di un team multiprofessionale e interdisciplinare, come già avviene per la presa in carico di diverse patologie croniche.

In conclusione, **è auspicabile che la Medicina Generale giunga ad elaborare un modello gestionale condiviso e validato (da mettere a disposizione di tutti i MMG)**, che affronti le seguenti criticità:

- insufficiente formazione/competenze nella diagnosi;
- scarsa dimestichezza con i criteri diagnostici proposti dall'American College of Rheumatology;
- scarsa conoscenza delle opzioni

terapeutiche;

- variabilità tra professionisti rispetto al livello di familiarità nelle modalità di somministrazione dei trattamenti raccomandati;
- assenza di un chiaro percorso assistenziale;
- aspettative dei pazienti rispetto ai trattamenti.

Per approfondire

- Regione Friuli Venezia Giulia. **Percorso assistenziale per la presa in carico della persona con fibromialgia.** Maggio 2017.
- Regione Emilia Romagna. **Diagnosi e trattamento della Fibromialgia. Linee di Indirizzo.** Febbraio 2018
- Wolfe F. **New American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey.** Arthritis Care Research 2010
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. **EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia.** Ann Rheum Dis, 2017; 76: 318-328

Studiare le malattie rare con i dati della Medicina Generale: l'esempio dell'acromegalia

Federico Gatto, Gianluca Trifirò, Francesco Lapi, Francesco Cocchiara, Claudia Campana, Carlotta Dell'Aquila, Carmen Ferrajolo, Marica Arvigo, Claudio Cricelli, Massimo Giusti, Diego Ferone

tratto da *Endocrine*

sito web: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-018-1630-4>

Il contesto

L'acromegalia è una malattia rara causata da alti livelli circolanti dell'ormone della crescita (GH) e del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) dovuti, nella quasi totalità dei casi (oltre il 95%), alla presenza di un adenoma ipofisario secernente GH.

I primi studi epidemiologici su questa condizione clinica sono stati realizzati impiegando i dati raccolti nei registri tumori o quelli provenienti dalle chirurgie. Tuttavia, per la loro stessa natura, questa tipologia di fonte dati fotografa solo una popolazione altamente selezionata e non è in grado di fornire un quadro completo della patologia. Nonostante questi limiti metodologici, la gran parte degli studi è concorde nel riportare un costante aumento dell'incidenza e della prevalenza dell'acromegalia nell'ultima decade, probabilmente a causa dell'incremento di adenoma ipofisario.

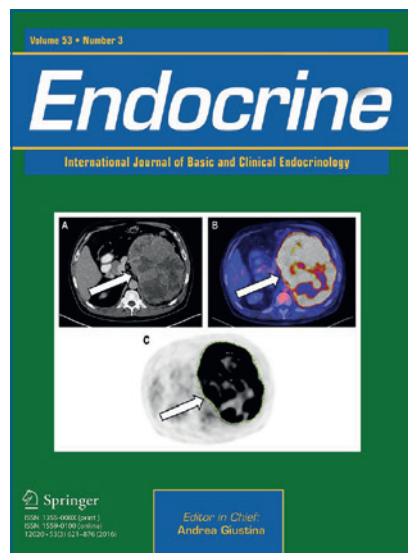
Dal punto di vista clinico, è noto che l'acromegalia si associa a una serie di comorbidità, tra cui malattie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie e articolari. Pertanto, il paziente affetto da questa condizione clinica, spesso, presenta un'elevata disabilità, con un notevole impatto sulla qualità della vita. Inoltre, i pazienti affetti da acromegalia presentano un rischio di morte, da 1,5 a 3 volte superiore alla popolazione generale.

L'aumentata prevalenza, associata alle necessità di assistenza e terapie utili a gestire l'acromegalia, rende l'impatto di questa condizione, in termini di costi diretti e indiretti, sempre più

rilevante. In questo contesto, diventa di primaria importanza dotarsi di studi epidemiologici aggiornati e affidabili, che consentano di fotografare al meglio questa malattia rara e comprenderne il reale consumo di risorse sanitarie.

Lo studio

Per rispondere a questa necessità, la SIMG, in collaborazione con diverse Università



italiane, ha condotto uno studio volto alla valutazione dell'incidenza e della prevalenza dell'acromegalia mediante i dati della Medicina Generale. Lo studio ha consentito di descrivere le comorbidità maggiormente associate a questa malattia rara, nonché di caratterizzare i pazienti che ne sono affetti.

Questa analisi, mediante i dati raccolti in Health Search Database (HSD) nel periodo 2000 – 2014, ha individuato in maniera

specificata (mediante codici di diagnosi ICD9 e codici di prestazioni specialistiche) 74 casi di pazienti affetti da acromegalia. Pertanto, lo studio ha riportato una prevalenza complessiva di 6,9 per 100.000 abitanti e un'incidenza di 0,31 per 100.000 anni-persona. In linea con altri studi, la prevalenza di acromegalia è risultata in crescita, specialmente nei primi anni di osservazione (dal 2000 al 2004).

I pazienti affetti da acromegalia sono risultati essere prevalentemente di sesso femminile e con un'età media di 49,9 anni. Sebbene la predominanza del sesso femminile in questa patologia sia una questione ancora dibattuta, questi risultati sono in linea con diverse indagini condotte in Paesi europei ed extra europei. Lo studio, inoltre, associando ogni caso di acromegalia con 10 controlli, ha dimostrato che i pazienti con acromegalia sono maggiormente affetti da diabete mellito di tipo 2 e da ipertensione. Altre condizioni che sono risultate maggiormente associate all'acromegalia sono state l'ipopituitarismo e la poliposi del colon-retto. Infine, i pazienti con acromegalia hanno fatto registrare un tasso di ospedalizzazione superiore rispetto all'intera popolazione.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

I risultati di questo studio dimostrano che Health Search Database rappresenta un fonte preziosa e attendibile, non solo per lo studio di patologie ad alta prevalenza, ma anche per le condizioni rare come l'acromegalia. Infatti,

mediante questa fonte dati, attiva da diversi anni, è possibile ottenere una fotografia precisa dei pazienti con acromegalia e stimarne il trend della prevalenza e dell'incidenza. Inoltre, proprio in virtù dell'elevata affidabilità con cui HSD registra le patologie croniche ad alta prevalenza, **è possibile caratterizzare**

al meglio le comorbidità di una specifica coorte di soggetti affetta anche da una patologia rara. Questa caratterizzazione può risultare fondamentale per stimare il reale impatto della malattia rara in termini di consumo di risorse sanitarie e, quindi, di costi ad essa associati.

Infine, questo studio pubblicato su

un'autorevole rivista internazionale (Endocrine) conferma ancora una volta **l'elevato valore scientifico di HSD e dei dati della Medicina Generale italiana nel campo della Real World Evidence.**

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

La raccolta di informazioni cliniche informatizzate ha conosciuto un forte aumento negli ultimi anni e svariati centri europei hanno creato banche dati contenenti informazioni genetiche e biologiche dei singoli pazienti. Il progetto EMIF (European Medical Information Framework) si pone l'obiettivo di armonizzare informazioni differenti presenti sul territorio europeo, mediante una struttura integrata ed efficiente.



The EMA_TENDER (EU-ADR Alliance)

www.alert-project.org

Il progetto EMA_TENDER (EU-ADR Alliance) nasce dal precedente progetto EU-ADR e ha lo scopo di studiare tre specifiche problematiche di sicurezza da farmaci: a) modalità e determinanti di impiego dei contraccettivi orali, b) monitoraggio dei rischi da pioglitazone e c) associazione tra bifosfonati e disturbi cardiovascolari. Il progetto impiega database clinici, tra cui Health Search IMS LPD, che coprono più di 45 milioni di pazienti provenienti da 5 paesi europei (Italia, Olanda, Regno Unito, Germania e Danimarca).



OCSE PSA Early Diagnosis Project – PSA

www.oecd.org

Il progetto OCSE si propone di valutare le modalità di impiego del test per i livelli del PSA (Prostate-Specific Antigen) nella diagnosi precoce del cancro della prostata. A tale fine il progetto utilizza database di Medicina Generale di diverse nazioni europee, tra cui Health Search IMS LPD per l'Italia. Lo studio consentirà di identificare le modalità di impiego del test PSA più efficienti nel diagnosticare in maniera precoce il cancro della prostata.



Safeguard Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes

www.safeguard-diabetes.org

Il progetto SAFEGUARD ha l'obiettivo di valutare e quantificare i rischi cardiovascolari, cerebrovascolari e pancreatici dei farmaci antidiabetici. Il progetto, oltre all'analisi delle segnalazioni spontanee e alla conduzione di studi sull'uomo, prevede l'impiego di database contenenti informazioni cliniche e terapeutiche di più di 1,7 milioni di pazienti in USA e in Europa, tra cui quelli inclusi in Health Search IMS LPD. Tale progetto consentirà di migliorare le conoscenze sulla sicurezza dei farmaci antidiabetici.

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

Il CEIS Tor Vergata è un centro di ricerca economica istituito presso l'Università di Roma Tor Vergata riconosciuto a livello internazionale. Il CEIS è impegnato a produrre e diffondere ricerca di eccellenza e analisi per la promozione dello sviluppo economico sostenibile, e per ampliare e migliorare le opzioni disponibili per politiche pubbliche a livello nazionale e internazionale.



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

La collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha l'obiettivo di esaminare la natura e l'incidenza delle malattie croniche nella popolazione italiana, in particolare per ciò che concerne le malattie metaboliche (diabete, sovrappeso, obesità) e l'impatto delle malattie cardiovascolari (stroke, infarto e scompenso cardiaco).



ISTAT

www.istat.it

La collaborazione con l'ISTAT prevede lo scambio di informazioni e competenze che consentano significativi avanzamenti nell'analisi e nella comprensione dell'utilizzo dei servizi e dei costi in ambito sanitario e dello stato di salute della popolazione in Italia.



Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane ha lo scopo di monitorare, secondo criteri di scientificità, l'impatto dei determinanti organizzativi e gestionali su cui si fondano attualmente i Sistemi Sanitari Regionali e trasferire i risultati della ricerca ai responsabili regionali, aziendali e alla comunità scientifica nazionale ed internazionale.

Health Search Dashboard è un innovativo strumento di reportistica e analisi epidemiologica basato sul Database Health Search.

La piattaforma offre l'accesso a cruscotti progettati per semplificare il processo esplorativo e abilitare la valutazione multi-dimensionale dei dati. Grazie a numerose funzionalità grafiche interattive (mappe, tabelle, grafici) è possibile analizzare le differenze territoriali, di genere ed età con analisi puntuali e di trend temporale.



Health Search Dashboard

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

www.healthsearch.it/dashboard



Comunicazioni



Il Team di Ricerca SIMG-Health Search partecipa attivamente allo sviluppo del software MilleGPG. A voi ricercatori Health Search, Millennium ha dedicato un listino speciale ed esclusivo di tale programma, offrendo licenza gratuita ed il canone ad un costo ridotto del 50% per il I anno al fine di premiare lo sforzo che quotidianamente fate per consentire la sopravvivenza della nostra rete di ricerca.

Per ulteriori informazioni vi invitiamo a contattare l'ufficio commerciale Millennium al numero verde:
800 949 502



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

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

GRATUITO

Canone annuo: € 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 prestazioni dei servizi connessi"



REALIZZATO SU SPECIFICHE PROFESSIONALI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Le infezioni respiratorie acute

Fabrizio Pregliasco

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano

Le infezioni respiratorie acute (IRA) rappresentano un rilevante problema di sanità pubblica per la loro ampia diffusione e per i conseguenti costi diretti e indiretti che determinano. Per IRA s'intendono malattie infettive in cui l'apparato respiratorio rappresenta il principale o esclusivo bersaglio dell'agente patogeno. Si calcolano, in particolare nei giovani, da 2 a 10 episodi di IRA per persona all'anno con 1-4 visite mediche conseguenti e diversi giorni di assenza da scuola o dal lavoro ogni anno¹⁻³.

Si tratta di un gruppo di affezioni la cui diffusione è talmente ampia da rappresentare una delle maggiori cause di morbosità nel mondo. Secondo alcune stime, infatti, circa un quarto del totale delle visite che ogni medico effettua ogni anno è dovuto a questo genere di patologie. Dal punto di vista del singolo paziente è stato invece stimato che, in media, si verifica un'incidenza per persona di circa 2,5 episodi all'anno.

L'elenco delle IRA, in genere, è composto dalle seguenti affezioni: raffreddore, faringite, laringite, tracheite, otite, epiglottite, laringotracheite, influenza, bronchite e polmonite. Si tratta di problemi che, in genere, vengono considerati, con l'esclusione della polmonite, di scarsa o nulla pericolosità, ma che, in realtà, secondo l'OMS sono responsabili del 13% delle cause di morte nei pazienti con più di 55 anni.

Le malattie respiratorie acute hanno diversi agenti eziologici quali batteri, clamidie, micoplasmi, ma le cause più frequenti e più importanti sono di origine virale.

Da un punto di vista strettamente eziologico, considerato il fatto che la maggior parte delle diagnosi si basa solo sull'evidenza clinica e non su esami di laboratorio, non possiamo stabilire quale e quanta parte di IRA sia attribuibile ai differenti agenti infettivi.

Le cause possono essere di origine virale, batterica e fungina. Inoltre, come spesso

accade, i virus possono aprire la strada a una sovrainfezione batterica e questo richiede una terapia antibiotica appropriata. Alcune stime ci forniscono indicazioni che attestano attorno al 70% la quota di IRA provocate da virus e all'8% quella dovuta a batteri. Nell'ambito dell'eziologia virale, secondo questi stessi dati, rhinovirus e coronavirus da soli sarebbero responsabili del 48% di tutte le IRA. Sono peraltro considerati associati alle IRA i tre virus influenzali (A, B e C), i 4 virus parainfluenzali, il virus respiratorio sinciziale, i 51 adenovirus e i 73 enterovirus⁴.

In ambito batteriologico la percentuale di IRA provocate da agenti batterici oscilla dal 5% al 10%, e gli agenti patogeni più frequentemente ricorrenti sono: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*.

Secondo il Ministero della Salute in particolare l'influenza rappresenta sempre un importante problema di sanità pubblica a causa dell'ubiquità, contagiosità, variabilità antigenica dei virus influenzali, dell'esistenza di serbatoi animali e delle possibili gravi complicanze.

Questa patologia, seppure così comune, risulta essere frequente motivo di consultazione medica e di ricovero ospedaliero, principale causa di assenza dal lavoro e da scuola, nonché è ancora oggi la terza causa di morte in Italia per patologia infettiva, preceduta da AIDS e tubercolosi. Si stima che in Italia l'influenza stagionale causi ogni anno circa 8.000 decessi, di cui 1.000 per polmonite e influenza, e altri 7.000 per cause collegate. L'84% di questi (pari in media a 6.700 decessi per tutte le cause e 900 decessi per polmonite e influenza) riguarda ultrasessantacinquenni (Fig. 1).

Nello specifico sono definite infezioni delle

alte vie respiratorie quando la malattia colpisce gola e rinofaringe. Sono infezioni a carico delle basse vie respiratorie, invece, quelle che colpiscono bronchi e polmoni⁵. Le vie respiratorie, normalmente, vengono difese dall'apparato muco-ciliare con ciglia che si muovono ordinatamente per spingere il muco prodotto all'interno delle vie respiratorie verso la faringe, dove viene deglutito e pertanto eliminato. Diverse cause ambientali quali, ad esempio, sbalzi di temperatura, inquinamento, fumo di sigaretta, sono in grado di stimolare la produzione del muco e, congiuntamente, riducono l'attività ciliare. In questa situazione gli agenti patogeni possono più facilmente colonizzare le mucose e avviare l'infezione.

In genere le vie respiratorie sono più sensibili all'aggressione da parte di virus. Ma non sempre: la faringotonsillite, per esempio, ha spesso un'origine batterica. E così anche bronchiti e polmoniti possono essere causate da batteri patogeni.

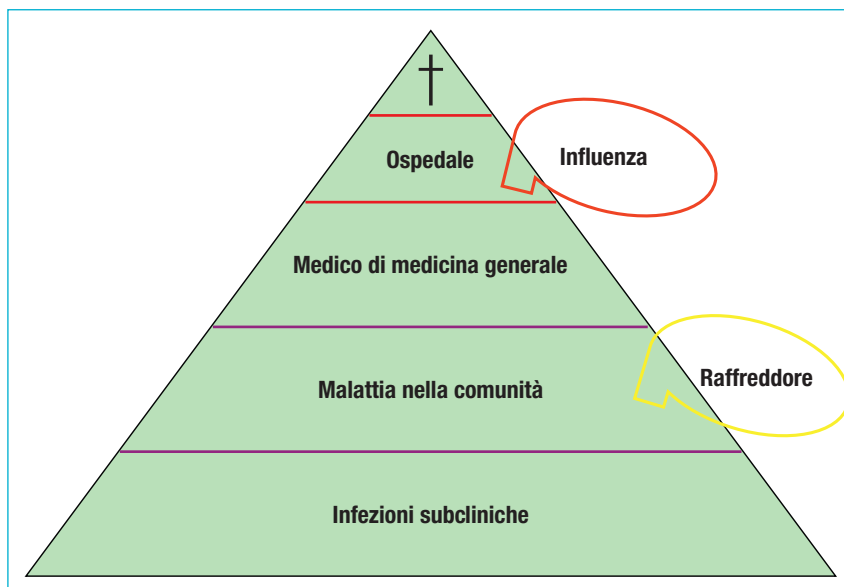
Gli stessi batteri, inoltre, possono comportarsi in maniera opportunistica e approfittare di un calo delle difese immunitarie per determinare una sovra infezione, che si somma a quella virale originaria, come accade per la sinusite.

Di fronte a una molteplicità di agenti eziologici si riscontra invece un'uniformità delle sindromi cliniche conseguenti, che peraltro nella pratica comune difficilmente vengono caratterizzate dal punto di vista laboratoristico.

Ci sono oltre 260 agenti virali che causano IRA con sintomi di intensità diversa. Il limite minimo è rappresentato dal raffreddore ("common cold" degli inglesi) dovuto ai rinovirus e l'influenza all'altro estremo, con un insieme di sintomi che devono essere contemporaneamente presenti:

- la sindrome influenzale è una malattia infettiva acuta a carattere sistemico,

FIGURA 1.
Infezioni respiratorie acute.



con prevalente sintomatologia di tipo respiratorio;

- è sempre accompagnata da febbre > 38°C a esordio brusco, a cui si associa almeno un sintomo sistemico: malessere generale, astenia, cefalea, mialgia e artralgia e almeno un sintomo respiratorio quale: rinorrea, starnuti, congestione nasale, tosse e faringodinia.

Nel mezzo ci sono i tanti altri virus che causano IRA simili, come gli adenovirus, i coronavirus, i paramixovirus o quasi uguali all'influenza come il virus respiratorio sinciziale (Tab. I).

Queste patologie possono determinare

complicanze rilevanti come descritto nello studio di Sessa^{6,7}, nel quale il 35,1% dei pazienti visitati dal medico di medicina generale (MMG) presentava una complicanza (Tab. II), con una evidente correlazione con la presenza di fattori di rischio (Tab. III) e con la necessità di una presa in carico da parte del medico.

Per tutte queste forme si deve adottare come primo approccio il ricorso responsabile all'automedicazione, ovvero l'utilizzo di farmaci sintomatici. Si tratta di quei medicinali senza obbligo della ricetta medica, proprio perché sono stati appositamente formulati e confezionati per la scelta e la

cura "in autonomia". Sono chiamati anche prodotti "da banco", oppure OTC, sigla inglese che sta per *Over The Counter*.

Questi farmaci vanno utilizzati in un dosaggio che attenui i sintomi senza azzerarli (intanto perché la febbre e il resto dei sintomi sono un segno positivo indicativo della reazione dell'organismo all'infiammazione) e per poter valutare eventuali peggioramenti e così consultare il medico per un eventuale prescrizione di antibiotico in caso di presenza di segni che possano far pensare a una sovrainfezione batterica (quali tosse produttiva, febbre che non cala dopo 4 giorni, segni polmonari all'auscultazione da parte del medico).

In tal senso quindi vanno scelti i farmaci mirati per la combinazione di sintomi presenti:

- antipiretici per la febbre;
- antinfiammatori per febbre e sintomi dolorosi;
- decongestionanti nasali se presente naso chiuso;
- anti-tosse;
- antistaminici per facilitare la vasodilatazione della muscolatura liscia dei bronchi e diminuire la permeabilità capillare (e quindi la formazione di edema e ponfi per rinite e congiuntivite);
- espettoranti per ridurre il muco.

Esistono farmaci che contengono uno o più di questi principi attivi e pertanto da usarsi ad hoc seguendo il principio di un'automedicazione responsabile che ha come presupposto la lettura del foglietto illustrativo, ottimizzando quindi i risultati, risparmiando ed evitando i (seppur minimi) possibili effetti collaterali.

La patologia influenzale trova proprio nei farmaci da banco la terapia di elezione ed è un chiaro esempio del valore clinico di questi medicinali. Inoltre, uno sviluppo responsabile dell'automedicazione e un uso appropriato dei farmaci da banco può avere vantaggi anche per la sostenibilità economica: un ampliamento dell'offerta terapeutica disponibile in automedicazione, maggiormente allineata a quanto avviene in Europa, porterebbe a un potenziale alleggerimento dei conti del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di circa 844 milioni di euro all'anno a livello nazionale, come è emerso da uno studio del CERGAS Bocconi. Se a questo si aggiunge il valore risparmiato in termini di

TABELLA I.
Diagnosi differenziale: influenza o raffreddore?

Sintomo	Raffreddore	Influenza
Febbre	Rara	> 38°C – esordio brusco
Mal di testa	Raro	Forte
Stanchezza	Leggera	Forte e precoce
Tosse	Rara	Persistente
Rinite	Caratteristica	Non frequente
Starnuti	Frequenti	Non frequenti
Gola arrossata	Caratteristica	Non frequente
Dolori muscolari	Rari	Frequenti

TABELLA II.

Presenza di complicanze per sindrome influenzale (da Sessa et al., 2001, mod.)⁷.

Pazienti valutati	6057	
Pazienti con complicanze	2125	35,1%
Complicanze (una o più)		
Infezione alte vie	893	14,7%
Bronchite	892	14,7%
Sinusite	194	3,2%
Otite	94	1,6%
Polmonite	82	1,4%
Altro	102	1,7%

TABELLA III.

Presenza di complicanze per sindrome influenzale: correlazione con i fattori di rischio (da Sessa et al., 2001, mod.)⁷.

Fattori di rischio	Presente	Assente	p
Età > 65 anni	709	5260	
con complicanze	57,8%	32,3%	< 0,001
BPCO/asma	440	5076	
con complicanze	68,4%	32,1%	< 0,001
Cardiopatie	366	5150	
con complicanze	61,7%	33,1%	< 0,001
Almeno una patologia/condizione concomitante	911	4605	
con complicanze	60,7%	29,9%	< 0,001
Almeno un fattore di rischio	1190	4855	
con complicanze	56,8%	29,8%	< 0,001

tempo da parte del medico e del paziente per visite dovute a patologie minori, il beneficio economico netto sociale potrebbe essere pari a 2 miliardi di euro. È impor-

tante quindi rimarcare il ruolo che i farmaci di automedicazione possono avere nelle scelte di politica farmaceutica. Affinché ciò possa avvenire in modo virtuoso è condizio-

ne necessaria educare il cittadino a un uso corretto e consapevole dei farmaci; in questo processo di crescita verso una maggiore consapevolezza della propria malattia, che passa anche attraverso l'automedicazione, rimane peraltro fondamentale il rapporto con il proprio medico curante. Altrettanto importante risulta la formazione dei medici ma anche dei farmacisti prima, durante il corso di laurea e, successivamente, come aggiornamento professionale, per meglio valorizzare il ruolo che possono avere nell'orientare le scelte di salute dei cittadini. L'automedicazione responsabile non può prescindere dal ruolo del medico, unico "consulente" autorevole in fatto di salute e figura di riferimento per ogni problema e per qualsiasi dubbio.

Bibliografia

- 1 Ministero della Salute. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019*, 30 maggio 2018.
- 2 Roth DE, Gaffey MF, Smith-Romero E, et al. *Acute respiratory infection case definitions for young children: a systematic review of community-based epidemiologic studies in South Asia*. *Trop Med Int Health* 2015;20:1607-20.
- 3 WHO. *Global epidemiological surveillance standards for influenza*. January 2014.
- 4 Pregliasco F. *Influenza and its virus*. *Giornale Italiano delle Malattie del Torace (GIMT)* 2009;63:171-84+207-20.
- 5 Baron S, Ed. *Medical microbiology, 4th edition*. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston 1996 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/>).
- 6 Sessa A, Bettoncelli G, D'Ambrosio G, et al. *Lo studio 606. L'influenza ai raggi X*. *Rivista SIMG* 2002;2:
- 7 Sessa A, Costa B, Bamfi F, et al. *The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy*. *Family Pract* 2001;6:629-34.

Integratori alimentari: un position paper dedicato ai medici di medicina generale per una gestione del paziente in fase di prevenzione primaria

a cura di FederSalus



**Pdf integrale
Position Paper
Integrazione Alimentare**

bit.ly/positionpaper_integrazionealimentare



Gli integratori alimentari possono avere un ruolo importante nella pratica clinica dei medici di medicina generale. *FederSalus* ha elaborato un position paper dedicato, patrocinato da SINut (Società Italiana di Nutraceutica), con l'obiettivo di rispondere a questo bisogno informativo. Il position paper contiene informazioni che vanno dalla definizione di integratore alimentare e del contesto regolatorio alle evidenze scientifiche circa i benefici fino a informazioni relative al mercato.

In questa prima parte sarà analizzato il contesto regolatorio. Occorre in via introduttiva precisare che, in riferimento agli integratori alimentari, in Italia non esiste alcuna norma specifica che disciplini il consiglio del medico, fermo restando le disposizioni generali in tema di responsabilità civile e penale di cui alla legge 8 marzo 2017 n. 24 (c.d. Riforma Gelli).

La direttiva 2002/46/CE detta le regole per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. La norma comunitaria è stata quindi recepita e attuata nell'ordinamento giuridico italiano dal decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004 che costituisce il testo di riferimento nella regolamentazione dei suddetti prodotti.

Gli integratori alimentari sono, ai sensi del decreto legislativo 169/04, prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta. Questi costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e

i minerali, oppure di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico. Possono essere menzionati, in modo non esaustivo, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate. Sono tali, tra le altre, capsule, pastiglie, compresse, pillole, gomme da masticare, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce. Tali forme devono consentire l'assunzione del prodotto in piccoli quantitativi unitari.

L'inquadramento normativo degli integratori fra i prodotti alimentari implica sostanziali conseguenze. Anzitutto, non possono essere commercializzati prodotti giudicati a rischio: cioè dannosi per la salute o comunque inadatti al consumo umano (regolamento 178/02). La legislazione alimentare non prevede dunque alcun bilanciamento rischio-beneficio ma, drasticamente, vieta la messa in commercio del prodotto considerato non sicuro. Inoltre, la commercializzazione dell'alimento-integratore non presuppone lo svolgimento di studi di efficacia, adempimento ignoto alla legislazione alimentare, seppure realizzabile su base volontaria e prescritto invece dalla legislazione farmaceutica. Si ricorda con l'occasione che dalla definizione di alimento sono esplicitamente esclusi, tra gli altri, i farmaci, i cosmetici, le sostanze psicotrope.

A maggiore garanzia della sicurezza del prodotto, occorre sottolineare che in Italia la produzione e il confezionamento degli inte-

gratori alimentari devono essere effettuati in stabilimenti autorizzati e riconosciuti dalle Regioni, dalle Province autonome di Trento e di Bolzano e dalle Aziende Sanitarie Locali (legge 189/2012). Il riconoscimento avviene previa verifica non solo del rispetto dei pertinenti requisiti imposti dalla legislazione vigente in riferimento alla struttura dello stabilimento, ai magazzini, ai macchinari di produzione utilizzati ecc., ma anche della disponibilità di un laboratorio accreditato per il controllo dei prodotti e della qualifica professionale del Responsabile di Qualità (laureato in biologia, in chimica, in chimica e tecnologia farmaceutica, in farmacia, in medicina o in scienza e tecnologia alimentari). Venendo meno tali presupposti, il riconoscimento è sospeso o revocato.

Gli operatori sono inoltre tenuti a disporre di un piano di controllo igienico sanitario in tutte le fasi di produzione, confezionamento, trasporto e commercializzazione e a realizzare un sistema (su base documentale) di rintracciabilità del prodotto e delle sostanze in esso utilizzate (regolamento 178/02).

Ogni sostanza utilizzata nella produzione degli integratori alimentari deve essere conforme alle specifiche disposizioni di legge, deve essere sicura e le sostanze "funzionali" non devono eccedere gli apporti massimi prescritti dalla legge. Gli additivi (coloranti, conservanti, edulcoranti ecc.) sono singolarmente disciplinati e il loro utilizzo negli integratori è stabilito dalla normativa comunitaria (regolamento 1333/08) così

come l'impiego degli aromi (regolamento 1334/08).

Un riferimento a parte va fatto per le sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, e per altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico. La regolamentazione comunitaria enumera tassativamente non solo quali vitamine e minerali possono essere utilizzati negli integratori alimentari ma anche le loro forme e i criteri di purezza specifici (direttiva 2002/46, recepita con il decreto legislativo 169/04). Il Ministero della Salute ne fissa inoltre gli apporti massimi giornalieri. Anche altri nutrienti e sostanze a effetto nutritivo o fisiologico sono rubricati da un'apposita linea guida del Ministero della Salute che, ancora una volta, ne stabilisce i limiti massimi e, se necessario, le avvertenze d'uso a maggiore sicurezza del consumatore.

Gli estratti vegetali utilizzati negli integratori alimentari (c.d. "botanicals") trovano una loro disciplina specifica nel decreto ministeriale 27 marzo 2014, oggetto di imminente aggiornamento. La norma indica in via tassativa quali piante e quali parti di esse sono impiegabili negli integratori e i riferimenti agli effetti fisiologici legittimamente rivendicabili [ad es. *Panax ginseng C.A. Meyer - radice: tonico-adattogeno, antiossidante, tonico (stanchezza fisica e mentale)*].

Anche i "probiotici" (definiti microrganismi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l'organismo) sono impiegabili in coerenza alle indicazioni riportate dalla linea guida del Ministero della Salute (ultimo aggiornamento marzo 2018).

Qualsiasi altra sostanza impiegata negli integratori alimentari deve essere valutata sicura in base ai criteri enunciati della legislazione vigente. Ogni materia prima o ingrediente che non abbia una storia consolidata di consumo anteriore al 1997 deve essere espressamente autorizzato in sede comunitaria (regolamento 2015/2283).

Il decreto legislativo 169/04 prevede che, all'atto dell'immissione in commercio degli integratori alimentari, l'etichetta vada notificata al Ministero della Salute. L'amministrazione può chiedere all'operatore documentazione a supporto della sicurezza d'uso del prodotto o degli effetti a esso attribuiti oppure qualunque altra informazione o dato ritenuti necessari per una valutazione adeguata. Se la procedu-

ra di notifica si conclude con successo, i prodotti vengono inseriti, con uno specifico codice i cui estremi possono essere riportati sull'etichetta, nel Registro degli Integratori Alimentari periodicamente aggiornato e pubblicato sul portale del Ministero della Salute.

L'etichettatura degli integratori alimentari contiene tutte le informazioni necessarie alla corretta identificazione del prodotto, delle sostanze contenute e dei relativi apporti oltre che all'utilizzo utile e appropriato del prodotto (decreto legislativo 169/04, regolamento 1169/11). In primo luogo, deve figurare chiaramente la denominazione legale "integratore alimentare" (o "complemento alimentare" o "supplemento alimentare") cui possono essere aggiunte denominazioni o marchi commerciali di fantasia alla condizione che non evocino proprietà non coerenti alla natura e alle caratteristiche formulative del prodotto. Devono inoltre essere menzionate puntuali avvertenze quali, ad esempio, il nome delle categorie di sostanze nutritive o delle altre sostanze che caratterizzano il prodotto oppure un'indicazione relativa alla natura di tali sostanze, la dose raccomandata per l'assunzione giornaliera e l'avvertenza a non eccedere tali apporti.

Si ricorda che devono essere puntualmente menzionate in etichetta tutte le sostanze utilizzate nella produzione dell'integratore in ordine decrescente di peso (dando una particolare enfasi grafica agli allergeni contenuti) e che la quantità delle sostanze nutritive o delle altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, contenute nel prodotto, sono espresse numericamente sull'etichetta al fine di una immediata comprensione e valutazione da parte del consumatore. Completano le informazioni la data di scadenza, il nome (o la ragione sociale) e l'indirizzo dell'operatore responsabile del prodotto.

Si deve tenere in conto che, secondo una più generale prescrizione legislativa, nessun prodotto può indurre in errore circa le sue caratteristiche e, in particolare, circa la natura, l'identità, le proprietà, la composizione, la quantità, la durata di conservazione, il Paese d'origine o il luogo di provenienza, il metodo di fabbricazione o di produzione né possono essere attribuiti al prodotto effetti o proprietà che esso non possiede.

Particolare importanza rivestono le regole che presiedono alla corretta comunicazione e alla pubblicità degli integratori alimentari. Anzitutto quali alimenti non possono in nessun caso e in nessun contesto comunicazionale vantare proprietà terapeutiche, né rivendicare capacità o funzioni di prevenzione o cura delle malattie umane. Sono tassativamente vietati riferimenti, allusioni e cenni a simili proprietà. In qualsiasi presentazione o pubblicità degli integratori alimentari non possono neppure figurare diciture che affermino o sottintendano che una dieta equilibrata e variata non è generalmente in grado di apportare le sostanze nutritive in quantità sufficienti. Sono altresì proibite le comparazioni tra l'assunzione di sostanze contenute negli integratori e quelle apportate dagli alimenti.

Altre e più puntuali indicazioni (e/o avvertenze) devono essere riportate in casi specifici. Così, ad esempio, nel caso di integratori propagandati in qualunque modo come coadiuvanti di regimi dietetici ipocalorici volti alla riduzione del peso, non è consentito alcun riferimento ai tempi o alla quantità di perdita di peso conseguenti al loro impiego. Oppure sugli integratori contenenti monacolina K da riso rosso fermentato deve figurare l'avvertenza in base alla quale, nel caso di uso del prodotto, si consiglia di sentire il parere del medico e si raccomanda inoltre di non assumerli in gravidanza, durante l'allattamento e in caso di terapia con farmaci ipolipidemizzanti.

Oltre a proibizioni e divieti, il quadro giuridico di riferimento consente anche l'opportunità di riportare in via facoltativa indicazioni sulla salute o sulle caratteristiche nutrizionali degli integratori alimentari (regolamento 1924/06).

Per indicazione nutrizionale si intende qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà benefiche, dovute: a) all'energia (valore calorico) che apporta, a tasso ridotto o accresciuto, o non apporta; b) alle sostanze nutritive o di altro tipo che contiene, in proporzioni ridotte o accresciute, o non contiene. Per indicazione sulla salute si intende invece qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda l'esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, un alimento o uno dei suoi componenti e la salute umana. Vi sono tre tipologie di indicazioni sulla

salute: a) funzionale, che fa cioè riferimento al ruolo di una sostanza nutritiva o di altro tipo per la crescita, lo sviluppo e le funzioni dell'organismo oppure per il dimagrimento o il controllo del peso; b) di riduzione di un fattore di rischio di una malattia; c) per lo sviluppo e la salute dei bambini.

Ogni indicazione sulla salute, è di fondamentale importanza sottolinearlo, è sottoposta al vaglio scientifico dell'Autorità Europea di Sicurezza Alimentare (EFSA) che la valuta sulla base delle evidenze scientifiche presentate (anzitutto studi sull'uomo). Se l'Agenzia ne valuta positivamente il fondamento scientifico, l'indicazione sulla salute è autorizzata attraverso un atto normativo comunitario (regolamento). A questo punto, l'indicazione può legittimamente figurare sull'etichetta (o nella comunicazione) dell'integratore alimentare alle condizioni eventualmente precisate dalla norma stessa (ad es. nel rispetto di apporti specifici quotidiani, menzionando eventuali avvertenze d'uso ecc.). Per contro, nessuna indicazione sulla salute che non sia stata formalmente approvata seguendo la procedura descritta può essere riportata da

un integratore alimentare. Si richiama l'eccezione degli estratti vegetali ("botanicals"), precedentemente illustrata.

Le linee guida pubblicate da EFSA e i riferimenti normativi dettagliano quali evidenze scientifiche debbano suffragare una indicazione sulla salute e la gerarchia dei dati desunti o meno dall'uomo (regolamento 353/08). Giova ricordare che tutte le indicazioni approvate e ammesse vantano o un effetto benefico per la salute (ad es. *il DHA contribuisce al mantenimento della normale funzione cerebrale*) o la riduzione del fattore di rischio di una malattia (ad es. *è stato dimostrato che i beta-glucani dell'orzo abbassano/riducono il colesterolo nel sangue. Il colesterolo alto è un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiache coronariche*) restando comunque interdette qualsiasi rivendicazione terapeutica o preventiva. La *linea di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari* del Ministero della Salute (ultimo aggiornamento giugno 2015) esprime orientamenti generali per lo svolgimento di studi (di sicurezza o di efficacia) relativi agli alimenti, ricordando che in campo ali-

mentare è possibile effettuare sperimentazioni in vitro, in vivo su modelli animali e sull'uomo. Tali sperimentazioni devono basarsi su un razionale scientifico correttamente formulato, che tenga conto della tipologia di alimento/ingrediente/sostanza da testare ed essere condotte ispirandosi ai principi generali della buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) e di laboratorio (*Good Laboratory Practice*, GLP).

Le norme richiamate fino a ora consentono infine di distinguere tra l'integratore alimentare e categorie affini di alimenti come quelli arricchiti (ad es. bevande con vitamine e sali minerali) o gli alimenti a fini medici speciali (ad es. supplementi nutrizionali orali per la prevenzione e il trattamento della malnutrizione calorico-proteica o i "moduli" per la nutrizione enterale) che trovano la loro collocazione in altri contesti legislativi ai quali non sono invece riconducibili gli alimenti "funzionali" oppure i "nutraceutici", mere espressioni commerciali.

I successivi approfondimenti saranno dedicati alle aree di salute e al mercato degli integratori alimentari.

Associazione paracetamolo-codeina, un focus sul profilo farmacologico e l'uso clinico nel dolore non infiammatorio

Diego Fornasari¹, Pierangelo Lora Aprile²

¹ Farmacologo, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano;

² Medico di Medicina Generale, Desenzano del Garda, Brescia

Paracetamol-codeine combination, a focus on the pharmacological profile and clinical use in non-inflammatory pain

Summary. The last report of the Research Institute of the Italian Society of General Medicine and Primary Care (SIMG) shows that osteoarthritis affects almost 1 in 5 patients, with a net growing trend from 2005 to 2015. The prevalence increases with age both for men and women, and for both sexes the maximum peak of prevalence is reached among the over 85 years (55.9% for women and 44.2% for men). Thus, it is a disease affecting predominantly fragile patients with polymorbidity and polytherapy: in this kind of patients the appropriate choice of an analgesic drug for the treatment of pain which generally accompanies osteoarthritis acquires an even more complex meaning. The pathogenic mechanism of pain in arthrosis has, especially in early stages, an inflammatory nature, and a phlogistic component, albeit minimal, may be present in the joints even when condral degeneration is evident, however in a significant proportion of patients with hip or knee osteoarthritis the pain has a predominantly mechanical-structural mechanism. In other words, it is caused by high-intensity stimuli, such as own body weight, which does not cause any pain on undamaged joints, with nociceptive fibers "protected" by an intact joint cartilage and an appropriate volume of synovial fluid. In contrast, the burden of body weight on nociceptive fibers of subchondral bone exposed to the stimulus without the protection of the cartilage induces the appearance of typical load-induced pain. This kind of pain is not promoted by the lowering of nociceptor threshold, as happens in inflammatory pain, and responds little or nothing to NSAIDs. It is therefore of great importance for the physician to recognize the pathogenetic mechanism responsible for arthritic pain, because this could direct the therapeutic intervention and above all could avoid the use of inappropriate drugs in fragile patients. As we cannot act at peripheral level to counteract the genesis of pain, our pharmacological intervention should move upstream along the nociceptive pathway, i.e. in the spinal synapse, because at that level we have several effective drugs, including codeine and paracetamol. In the present article we will consider the pharmacological properties of these two molecules and the advantages deriving from their combined use in the treatment of osteo-arthrosic mechanical-structural pain.

Premessa

La famosa immagine delle mani di Keith Richards illustra chiaramente i danni della comune "artrosi", che in un chitarrista di lungo corso ha reso visibili i noduli delle articolazioni delle dita, sottoposte a un continuo stress. Non sappiamo quanto le deformazioni articolari della mano di Keith possano produrre dolore, né ci è dato sapere (quand'anche dolore ci fosse) quali rimedi lui ritenga efficaci. Sappiamo per certo invece che, nell'attività quotidiana di Medico di Famiglia, l'artrosi è una condizione molto frequente, soprattutto nelle articolazioni cosiddette "da carico" (rachide, anca e ginocchio).

L'artrosi è la più frequente patologia che può causare dolore non-infiammatorio.

Numerose sono le linee guida o le raccomandazioni elaborate dalle società scientifiche specialistiche, in particolare una revisione completa del 2012 ha aggiornato le linee guida americane per il trattamento

della mano, dell'anca e del ginocchio² e nel 2013 EULAR, che riunisce tutte le società di reumatologia, ha aggiornato quelle europee³.

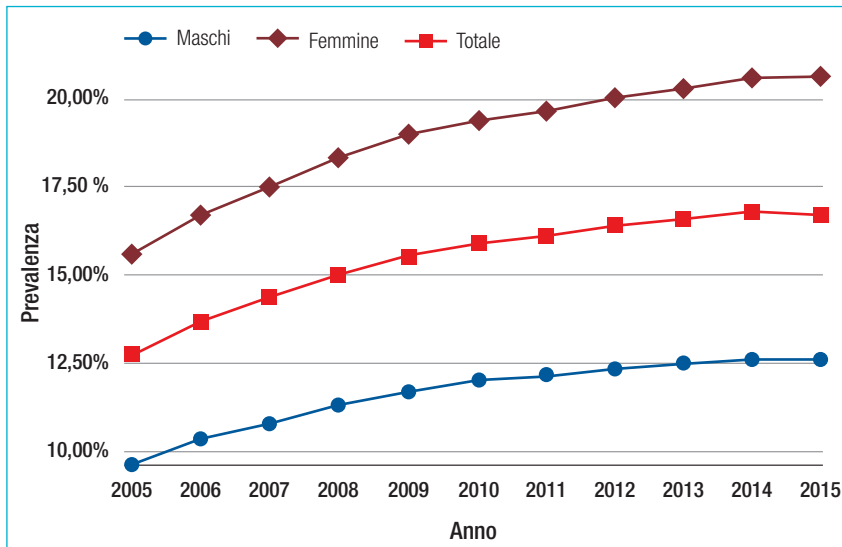
Nonostante la presenza di linee guida il comportamento dei medici di medicina generale (MMG) italiani nel controllo farmacologico del dolore non infiammatorio è molto variabile: si registra un utilizzo frequente di farmaci antinfiammatori (tradizionali, inibitori della Cox-2, steroidi) e misura minore di paracetamolo e di oppiacei (*Short e Long Acting Opioid*). Il fenomeno della variabilità di comportamento e la scarsa aderenza alle linee guida è ben noto e non riguarda solo la Medicina Generale e le ragioni sono altrettanto note. Tuttavia, nel caso della patologia artrosica, la scarsa aderenza alle raccomandazioni può avere motivazione ulteriore legata alla scarsa e non prevedibile efficacia dei farmaci proposti dai trial clinici, che non tengono conto di criteri di scelta razionali basati sul meccanismo patogenetico

del dolore, infiammatorio oppure meccanico. Inoltre, gli studi clinici, per quanto rigorosamente condotti, non tengono quasi mai conto dei veri soggetti destinatari nella cosiddetta "real-life": sempre di più molto anziani, con polipatologie associate, in politerapia, che vivono in condizioni socio-sanitarie di solitudine, senza la supervisione di un caregiver efficiente e senza l'aiuto di reti informali a supporto. È quindi opportuno chiarire, alla luce della più recenti acquisizioni in termini di neurofisiologia del dolore, quali siano i meccanismi patogenetici del dolore non infiammatorio e se la diagnosi clinica ("tipizzazione" del dolore) consenta la scelta razionale di una strategia terapeutica con farmaci appropriati.

Tutto ciò assume maggiore rilevanza alla luce della recente normativa (Legge Gelli) e soprattutto del DM 27 febbraio 2018 che istituisce il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Tutti i medici italiani dovranno fare riferimento a una unica linea guida, rigo-

FIGURA 1.

Prevalenza "lifetime" di osteoartrosi: analisi per sesso e trend 2005-2015 (X Report Health Search, 2017 - https://report.healthsearch.it/X_Report_HS.pdf).



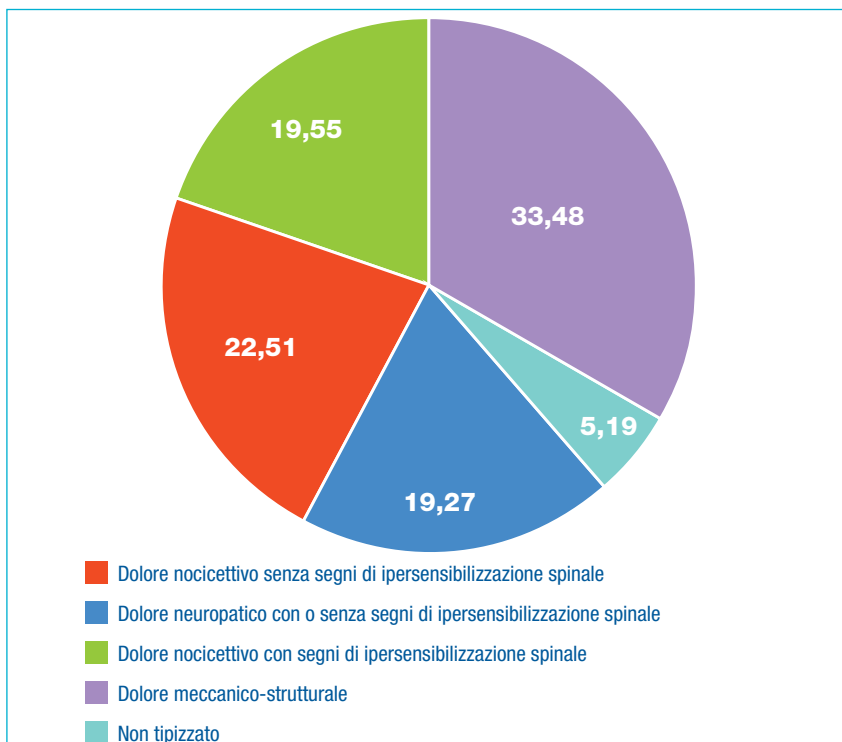
rosamente elaborata seguendo i criteri del Sistema GRADE dalle Società Scientifiche accreditate e interessate.

Questo articolo ha l'obiettivo di focalizzare l'attenzione sull'associazione paracetamo-

lo-codeina per il controllo del dolore non infiammatorio, frequentemente rilevabile nell'ambito della pratica clinica del medico nel soggetto con patologia osteo-artrosica del rachide, delle anche e delle ginocchia.

FIGURA 2.

Prevalenza delle tipologie del dolore secondo il Pain Generator (Progetto Teseo, 3820 pazienti).



Epidemiologia del dolore meccanico-strutturale da osteo-artrosi

Nell'ultimo report dell'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) (Health Search, 2017) ⁴ il problema osteoartrosi riguarda quasi 1 assistito su 5, con un trend in netta crescita dal 2005 (12,8%) al 2015 (16,7%) (Fig. 1). La regione con la più alta prevalenza nel 2014 è stata la Campania (27,4%). Valori nettamente più elevati nelle donne rispetto agli uomini (20,6% vs 12,6%). La prevalenza cresce al crescere dell'età sia per gli uomini sia per le donne e per entrambi i sessi il picco massimo di prevalenza si raggiunge tra gli ultra 85enni (55,9% per le donne e 44,2% per gli uomini).

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

Non vi sono dati di letteratura sulla prevalenza del dolore meccanico-strutturale. Un dato orientativo sulla prevalenza del dolore meccanico-strutturale, che risulta circa un terzo di tutti i dolori osservati; la si può desumere da un percorso formativo di Audit in Medicina Generale che aveva come obiettivo la verifica della capacità del MMG di tipizzare il dolore (Progetto TESEO) ⁵ (Fig. 2). In tale audit il dolore infiammatorio ha una coerenza di trattamento di oltre l'80%, mentre nel dolore meccanico, dove non è coerente l'utilizzo dell'antinfiammatorio, è poco maggiore del 50%.

Si è conclusa recentemente una ricerca condotta da SIMG con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei farmaci analgesici nei pazienti con osteoartrosi dell'anca e del ginocchio. Prima della scelta dei farmaci si è chiesto ai ricercatori di differenziare il tipo di dolore (infiammatorio/meccanico strutturale). I risultati, in corso di elaborazione, potranno fornire dati più precisi in merito a prevalenza e incidenza del dolore meccanico-strutturale.

TABELLA I.*Principali differenze cliniche tra dolore meccanico e infiammatorio (da Punzi L.).*

Caratteristiche	Infiammatorio	Meccanico
Rigidità mattutina	> 1 ora	< 30 m'
Astenia	Profonda	Minima
Effetti del movimento	Variabili	Peggiora i sintomi
Riposo	Può risvegliare i sintomi	Allevia i sintomi
Interessamento sistemico	Sì	No
Risposta agli steoidi	Sì	No

Diagnosi clinica di dolore meccanico-strutturale nel paziente con osteoartrosi

Se è vero che il meccanismo patogenetico del dolore nell'artrosi è, soprattutto nelle fasi precoci, di natura infiammatoria e che una componente flogistica, ancorché minima, può essere presente nelle articolazioni anche quando è evidente la degenerazione cartilaginea, è molto utile al clinico distinguere il dolore prevalentemente causato da stimoli di alta intensità (ad es. peso del soggetto) su nocicettori a soglia normale, dal dolore in cui stimoli sotto soglia provocano dolore spontaneo e continuo.

È ben nota la differenziazione tra dolore meccanico e infiammatorio nel campo in reumatologia: il dolore è definito di tipo "meccanico" in quanto viene risvegliato dal movimento ed è alleviato dal riposo, spesso fino a scomparire: una sintesi delle principali differenze tra artrosi e artrite sono riportate nella Tabella I⁵.

Tuttavia, nella pratica della Medicina Generale, non sono sufficienti gli elementi descritti per discriminare se il dolore è prevalentemente meccanico. Un possibile metodo di approccio al problema diagnostico al tipo di dolore, di semplice esecuzione, è stato proposto nel volume distribuito dal Ministero della Salute ai MMG⁶. Esso si basa essenzialmente sulla valutazione clinica che prevede il disegno dell'area del dolore, la ricerca della integrità del sistema somato-sensoriale e la ricerca dell'allodinia primaria e secondaria. In sintesi: nel caso in cui nel paziente con dolore al ginocchio o all'anca non si rilevi una chiara allodinia primaria, siano presenti gli indizi riportati nella Tabella I per il dolore meccanico e

sia documentata la presenza nell'imaging radiologico di una degenerazione grave della cartilagine, la diagnosi di dolore meccanico strutturale è altamente probabile. Nell'eventualità di una diagnosi di dolore meccanico-strutturale, l'uso di farmaci antinfiammatori non risulterebbe appropriata, poiché non vi sarebbe nessun significativo abbassamento della soglia algica su cui essi potrebbero agire. La stazione successiva a livello della quale è possibile intercettare gli stimoli algici è la sinapsi spinale. Nei prossimi paragrafi considereremo la codeina e il paracetamolo, due farmaci con prevalente azione a livello spinale, con meccanismi d'azione complementari, che in associazione possono sinergizzare. Le associazioni di codeina e paracetamolo trovano appropriatezza ed indicazione nel trattamento del dolore meccanico strutturale.

Farmacologia della codeina

Farmacodinamica

La codeina è un oppioide naturale con trascurabile affinità per i recettori μ oppioidi. La sua attività analgesica dipende quindi interamente dalla conversione in morfina mediante O-demetilazione da parte del CYP450 2D6. In un individuo portatore di due alleli codificanti per il 2D6, come la maggior parte dei caucasici (vedi sotto), la conversione in morfina corrisponde a circa il 10% della dose somministrata. Quindi, gli effetti farmacodinamici e le reazioni avverse della codeina, dopo metabolizzazione, sono ovviamente indistinguibili da quelle della morfina. In particolare, la morfina inibisce la trasmissione a livello della sinapsi spinale e potenzia l'azione delle vie discendenti

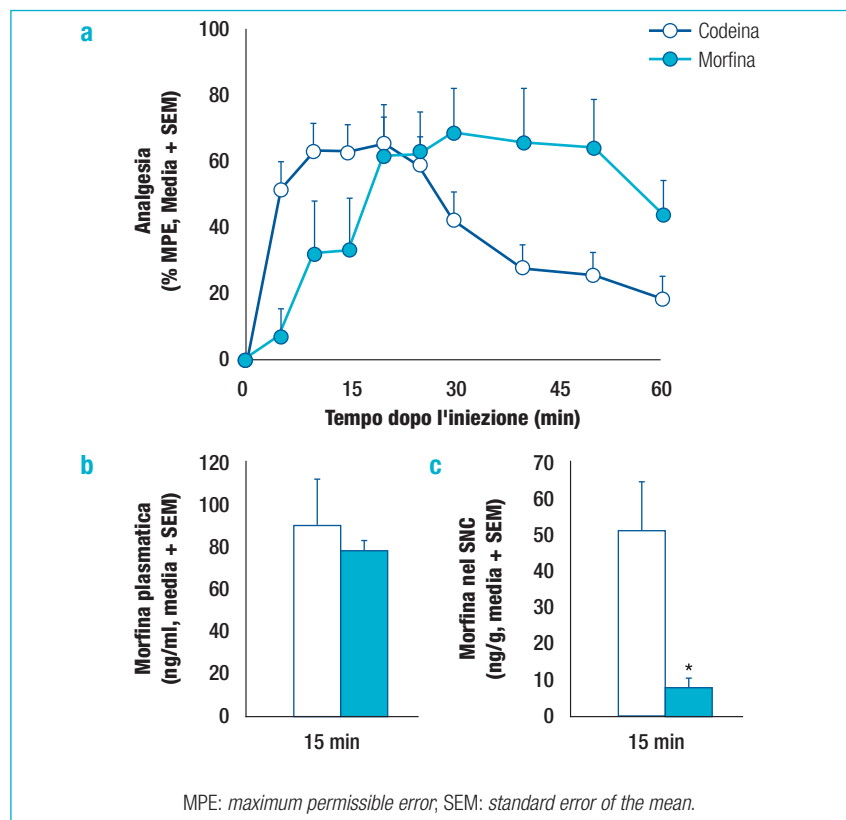
inibitorie, che insistono anch'esse a livello spinale.

Farmacocinetica

Codeina e morfina differiscono tra loro per gli aspetti farmacocinetici, con particolare riferimento alla distribuzione nel Sistema Nervoso Centrale (SNC). Tutti i farmaci che hanno un'azione sul SNC, per raggiungerlo, devono attraversare la barriera emato-encefalica. A differenza della gran parte dei distretti corporei che presentano capillari con fenestrature, cioè con spazi tra una cellula endoteliale e l'altra, i capillari del SNC non sono fenestrati e anzi presentano strutture subcellulari note come "tight junctions" che sigillano lo spazio tra una cellula endoteliale e l'altra. Pertanto qualsiasi sostanza che debba attraversare la barriera ematoencefalica, deve attraversare la cellula endoteliale. Le cellule endoteliali presentano sulla loro membrana plasmatica, in particolare la porzione che guarda il versante ematico, trasportatori di efflusso che possono limitare il passaggio di sostanze. Tra questi trasportatori spicca la P-glicoproteina, che riconosce come suoi substrati da respingere nel torrente circolatorio numerosi farmaci e tra questi alcuni oppioidi. A seconda dell'affinità che la P-glicoproteina possiede per i suoi substrati, vi sono farmaci che, ai dosaggi terapeutici, non attraversano la barriera, altri che sono solo ritardati nel loro passaggio e altri ancora che non essendo substrati della P-glicoproteina entrano rapidamente nel SNC. Nell'ambito degli oppioidi, la loperamide è un substrato a elevatissima affinità per la P-glicoproteina e ai dosaggi terapeutici non attraversa la barriera. Per questa assenza di effetti centrali, la loperamide è utilizzata clinicamente sfruttando uno degli effetti avversi periferici degli oppioidi: la stipsi. La loperamide è infatti il principio attivo di alcuni farmaci antidiarroeici. La morfina è invece un substrato a più bassa affinità per la P-glicoproteina, che figurativamente significa che parte delle molecole di morfina "scappano" all'azione del trasportare, entrando nel SNC. In termini farmacocinetici, ciò si traduce in un rallentamento nel passaggio della morfina e in un ritardo della sua azione analgesica. Viceversa, la codeina non è un substrato della P-glicoproteina e raggiunge molto rapidamente il SNC dove

FIGURA 3.

a) Risposta analgesica a morfina e codeina. b) Concentrazione plasmatica di codeina e morfina. c) Concentrazione nel SNC di codeina e morfina (da McMillan e Tyndale, 2015, mod.)⁷.



svolge più rapidamente della morfina la sua azione analgesica (Fig. 3).

Questa osservazione sperimentale pone tuttavia alcune questioni rilevanti circa la sede del metabolismo della codeina. È noto, come detto, che la codeina debba la sua azione analgesica alla conversione in morfina da parte del CYP2D6, fenomeno che si è sempre ritenuto dovesse avvenire esclusivamente nel fegato, organo deputato alla metabolizzazione degli xenobiotici. Studi recenti hanno dimostrato che il CYP2D6 è espresso nel SNC, dove la sua espressione può essere indotta dalla nicotina⁷. È pertanto ipotizzabile che la codeina che sfugge al metabolismo epatico, che al primo passaggio potrebbe essere la maggior parte considerando che il CYP2D6 non è abbondantemente espresso a livello epatico come altri citocromi, raggiunga rapidamente il SNC dove viene attivata a morfina. Quindi la maggior parte dell'effetto analgesico dipenderebbe dalla codeina che è convertita a morfina a livello centrale piuttosto

che a livello epatico. Queste caratteristiche farmacocinetiche rendono la codeina un farmaco interessante per il trattamento del dolore acuto o ricorrente.

Farmacogenetica

Il CYP2D6 è codificato da un gene grandemente polimorfico, cioè che può presentare varianti diverse da individuo ad individuo, con attività metaboliche diverse. In particolare il locus del CYP2D6 presenta un particolare tipo di polimorfismo che prende il nome di *copy number variations*⁸. In virtù di tale polimorfismo, vi sono individui con 2 copie di CYP2D6, circa l'87% dei caucasici, individui con 0 copie di 2D6, circa il 10% dei caucasici, e individui che possono possedere da 3 a 13 copie perfettamente funzionanti del 2D6, circa il 3% dei caucasici. Sotto il profilo farmacologico e clinico il numero di copie di 2D6 presenti ha un enorme impatto sulla risposta alla codeina e ai numerosi farmaci metabolizzati dal 2D6 che rappresentano il 10-15% di quelli

attualmente in uso. Rimanendo nell'ambito della codeina, i portatori di 0 copie non presenteranno alcuna risposta terapeutica, mentre gli individui con 3 o più copie, presenteranno maggiori reazioni avverse, per numero e intensità. Tra queste, la depressione respiratoria che nel bambino al di sotto dei 12 anni può avere conseguenze mortali, motivo per cui in questa fascia di pazienti l'uso della codeina è stato proibito sia da EMA che da FDA. È evidente che il crescente numero di copie condiziona l'entità delle reazioni avverse.

Poiché tra i caucasici un elevato numero di copie è infrequente, si ritiene che i rischi di reazioni avverse gravi nell'adulto siano improbabili. È opportuno però ricordare, in epoca di migrazioni, che in Arabia Saudita, Eritrea e in tutto il Nord-Africa, il 25-30% della popolazione è portatrice di un elevato numero di copie di CYP2D6. In questi soggetti la codeina andrebbe utilizzata con cautela. In generale, è indicato in scheda tecnica che la codeina o meglio le sue combinazioni, andrebbero utilizzate per un periodo di 3 giorni, dopo i quali il paziente che non presenta alcun miglioramento dovrebbe essere rivalutato dal medico. Gli Autori suggeriscono che anche il paziente proveniente da aree geografiche a rischio di duplicazioni dovrebbe essere rivalutato a breve per verificare l'insorgenza di reazioni avverse.

Farmacologia del paracetamolo

Il paracetamolo è stato originariamente sintetizzato da Morse nel 1878 e usato per la prima volta in clinica nel 1887 da von Mering. In quel periodo la fenacetina era l'analgesico più diffuso e le proprietà farmacologiche del paracetamolo vennero riscoperte soltanto nel 1950, quando Brodie e Axelrod dimostrarono che il paracetamolo altro non era che il principale metabolita della fenacetina, ma senza gli effetti collaterali di quest'ultima, con particolare riferimento alla nefrotossicità⁹. Da allora il paracetamolo è diventato il più prescritto analgesico-antipiretico al mondo, con particolare riferimento ai bambini e il farmaco da banco più popolare.

Farmacodinamica

Il paracetamolo è generalmente classificato tra i FANS, con i quali condivide le azioni

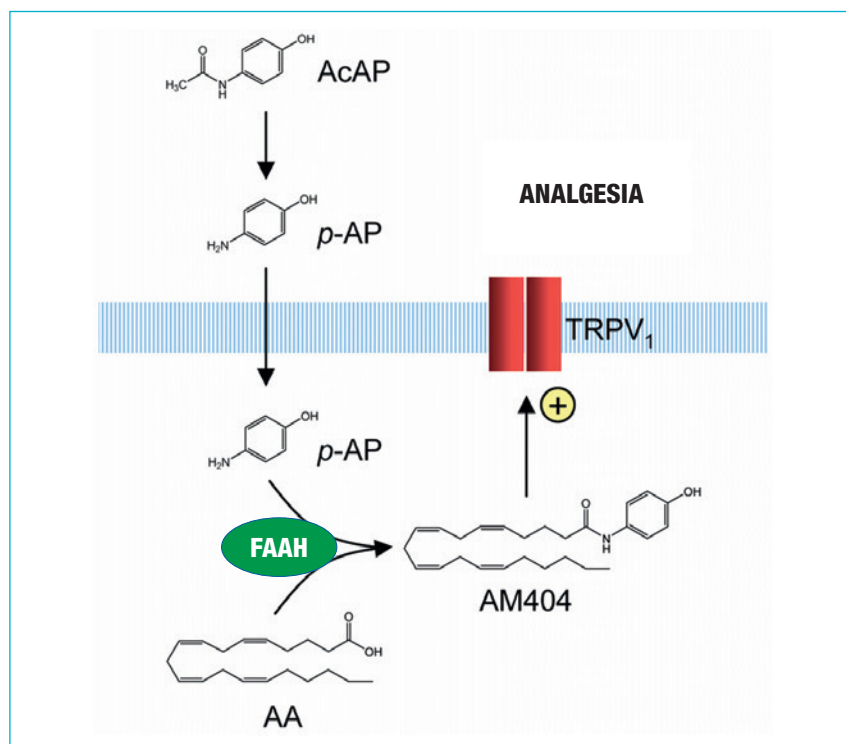
antipiretica e analgesica, ma non quella antinfiammatoria. La sua appartenenza a questa classe farmacologica dipende dalla sua capacità di inibire "in vitro" la COX-1 e la COX-2. Tuttavia la sua potenza di inibizione è molto ridotta rispetto agli altri membri della classe. Inoltre l'azione del paracetamolo è inibita in situazioni di elevata concentrazione di perossidi, come accade tipicamente nei tessuti infiammati. Questo spiegherebbe l'assenza di effetti antinfiammatori del paracetamolo⁹. Molto dibattuto è stato anche il suo meccanismo analgesico, poiché gli effetti sul dolore infiammatorio dei FANS sono largamente correlati alla loro azione periferica sulla sintesi di prostaglandine, che sono alla base dei fenomeni di sensibilizzazione periferica dei nocicettori e di abbassamento della soglia del dolore. Pertanto, si è ipotizzato che l'effetto analgesico del paracetamolo dovesse risiedere in meccanismi molecolari e cellulari distinti da quelli dei FANS. Il paracetamolo attraversa con grande facilità la barriera emato-encefalica, distribuendosi omoge-

neamente in tutto il SNC. Dopo deacetilazione a p-aminofenolo, nelle cellule del SNC che contengono l'enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) il paracetamolo è coniugato con l'acido arachidonico formando N-arachidonil-fenolamina, meglio nota come AM404. La struttura chimica dell'AM404 è molto simile a quella dell'anandamide, il più importante cannabinoide endogeno noto, e questo è alla base del suo meccanismo d'azione farmacologico. L'AM404 è un debole agonista dei recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2, ma soprattutto è un inibitore del trasportatore responsabile della ricaptazione dell'anandamide, causandone l'accumulo sinaptico ed extrasinaptico e prolungandone gli effetti farmacologici. Pertanto il paracetamolo, attraverso il suo metabolita AM404, potenzierebbe il tono endocannabinoide in numerose aree del sistema nervoso, con particolare riferimento ai gangli dorsali e alle corna posteriori del midollo spinale, dove il metabolita svolge parte della sua attività analgesica¹⁰. Un secondo meccanismo analgesico dell'AM404 è correlato

all'azione agonista sui recettori TRPV1¹¹. I TRPV1 sono canali ionici permeabili al sodio e al calcio che stati originariamente descritti sulla superficie dei terminali nocicettivi periferici dove ad esempio possono essere attivati da temperature > 43°C e dove partecipano al fenomeno di sensibilizzazione periferica che si realizza nel dolore infiammatorio. I TRPV1 sono però anche presenti in diverse aree del SNC, tra cui i neuroni del grigio periacqueduttale dal quale origina la via bulbospinale discendente inibitoria che liberando serotonina nelle corna posteriori del midollo spinale inibisce la trasmissione sinaptica e svolge quindi azione analgesica. Pertanto, il paracetamolo attraverso il suo metabolita AM404, stimolando i TRPV1 presenti nel grigio periacqueduttale, potenzierebbe l'attività della via discendente, che liberando serotonina attiverebbe interneuroni inibitori che esprimono per esempio recettori serotoninergici 5HT3 (Fig. 4). A conferma della validità del modello anche nell'uomo, è stato recentemente dimostrato che la co-somministrazione di ondansetron, un antagonista dei recettori 5HT3, riduce gli effetti analgesici del paracetamolo nel trattamento del dolore post-operatorio¹².

FIGURA 4.

Effetti dell'AM404 sulle vie discendenti inibitorie. Nei neuroni del grigio periacqueduttale (PAG), la stimolazione dei TRPV1 attiva le vie discendenti inibitorie con effetto analgesico. L'AM404 attiva i TRPV1 attivando le vie discendenti (da Mallet et al., 2010, mod.)¹¹.



Farmacocinetica

Il paracetamolo è un acido debole con una pKa di circa 9.5. Pertanto, a livello gastrico la molecola è fortemente polarizzata e non vi è assorbimento, mentre al pH basico del duodeno la molecola ha carica neutra e viene interamente assorbita in maniera passiva. Pertanto la velocità di assorbimento intestinale del paracetamolo è largamente dipendente dalla velocità di svuotamento gastrico. Il picco di concentrazione dopo somministrazione orale si raggiunge dopo circa 1 h. L'emivita plasmatica è compresa tra 1,5 e 3 h. Il paracetamolo si distribuisce uniformemente in tutti i tessuti, attraversa la barriera emato-encefalica facilmente e raggiunge il suo picco di concentrazione liquorale dopo 2-3 ore⁹. Dopo somministrazione orale, circa il 25% del paracetamolo subisce un effetto di primo passaggio a livello epatico. Nell'adulto circa il 90% del paracetamolo viene metabolizzato mediante coniugazione con acido glucuronico (40-67%) o solfato (20-46%). Soltanto una frazione minore (5-15%), subisce un meta-

bolismo di tipo ossidativo attraverso l'azione di alcuni membri della famiglia del CYP450, con particolare riferimento al CYP2E1. Tale reazione ossidativa genera un intermedio estremamente reattivo noto come NAPQI, che è normalmente neutralizzato dal glutathione ridotto (GSH), con successiva conversione a metaboliti non tossici, facilmente eliminati con le urine o con la bile. Se la dose di paracetamolo è elevata, la quota di NAPQI che viene a formarsi eccede la quantità di glutathione disponibile per la coniugazione e il NAPQI si accumula. Si ritiene che il NAPQI non neutralizzato possa creare addotti covalenti con macromolecole, con particolare riferimento a quelle mitocondriali. La disfunzione mitocondriale sembra essere il meccanismo più rilevante di morte cellulare e quindi di epatotossicità¹⁰.

Conclusioni

Il dolore non infiammatorio è rilevabile clinicamente nei pazienti con dolore la cui causa è legata alla degenerazione della cartilagine articolare e rappresenta dal 15 al 30% dei dolori artrosici delle grandi articolazioni dell'anca e del ginocchio. I farmaci antinfiammatori e gli steroidi non sono ovviamente appropriati e quand'anche sia presente una componente infiammatoria sono spesso inefficaci assunti in monoterapia. Paracetamolo e codeina svolgono la loro azione analgesica prevalentemente inibendo la sinapsi spinale con una azione tra loro complementari e sinergiche. In particolare, nel dolore osteo-articolare a patogenesi meccanico-strutturale, dove la componente infiammatoria periferica è modesta o trascurabile l'uso combinato di molecole ad azione spinale con rapida insorgenza

d'azione può garantire efficacia e flessibilità d'impiego.

In sintesi: le indicazioni all'uso della combinazione paracetamolo-codeina nel dolore non infiammatorio sono rappresentate da tutte quelle condizioni in cui il dolore moderato-grave interessa articolazioni (soprattutto anca e ginocchio) dove è documentata con le tecniche dell'imaging una degenerazione grave della cartilagine articolare. Il paziente non riferisce né dolore notturno né a riposo e nemmeno rigidità mattutina se non di breve durata. Clinicamente il medico non rileva presenza di allodinia primaria e gli esami ematochimici non indicano segni di flogosi. Una prova ulteriore, che può assumere anche la validità di test nel caso di dubbio, è quella che i tentativi di controllo del dolore con farmaci antinfiammatori e steroidi (molto spesso già sperimentati dal paziente in automedicazione) non sono risultati efficaci.

Conflitto di interesse

Diego Fornasari negli ultimi 2 anni ha ricevuto compensi in qualità di relatore o consulente dalle seguenti aziende farmaceutiche: Abiogen, Angelini, Alfa-Sigma, Bayer, Grunenthal, Lundbeck, Pfizer, SPA.

Bibliografia

- 1 Corti MC, Rigon C. *Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact*. Aging Clin Exp Res 2003;15:359-63.
- 2 Hochberg MC, Altman RD, Toupin April K, et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:465-74.

- 3 Pitsillidou I, Da Silva JA, De La Torre J, et al. *EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis*. Ann Rheum Dis 2013;72:1125-35.
- 4 https://report.healthsearch.it/X_Report_HS.pdf.
- 5 Punzi L, Ramonda R. *Artrosi*. In: Punzi L, Doria A, ed. *Core Curriculum Reumatologia*. McGraw and Hill 2014, pp. 216-40.
- 6 Bonezzi C, Caputi LAP, Lora Aprile P, et al. *Il metodo per la diagnosi e la terapia del dolore*. In: *La gestione del dolore cronico*. Roma: Ministero della Salute, AGENAS 2013, pp. 53.
- 7 McMillan DM, Tyndale RF. *Nicotine Increases Codeine Analgesia Through the Induction of Brain CYP2D and Central Activation of Codeine to Morphine*. Neuropsychopharmacology. 2015;40:1804-12.
- 8 Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update*. Clin Pharmacol Ther 2014;95:376-82.
- 9 Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev 2006;12:250-75.
- 10 Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, et al. *Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity*. Pharmacol Res 2016;109:119-31.
- 11 Mallet C, Barrière DA, Ermund A, et al. *TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception*. PLoS One 2010;17;5. pii: e12748
- 12 Koyuncu O, Leung S, You J, et al. *The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: a randomized double blinded placebo controlled trial*. J Clin Anesth 2017;40:78-83.

La terapia di combinazione nell'ipertensione arteriosa: come tradurre le indicazioni delle linee guida nella pratica clinica quotidiana

Stefano Taddei

Dipartimento di medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Ipertensione Arteriosa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Introduzione

Dovendo affrontare il tema della terapia dell'ipertensione arteriosa, è impossibile non pensare a che cosa si possa aggiungere di nuovo e interessante su di un argomento per il quale la sensazione diffusa è che ormai ci sia ben poco da aggiungere a quanto già diffuso dall'enorme numero di pubblicazioni che è disponibile sull'argomento.

Eppure, se analizziamo bene il problema, è necessario sottolineare alcuni punti precisi:

- le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati e pertanto la nostra capacità di prevenire questo problema è ancora limitata;
- l'ipertensione arteriosa, secondo i dati della *World Health Organization* (WHO), rappresenta la prima causa di morte al mondo¹;
- non più del 40% della popolazione ha la pressione arteriosa ben controllata (< 140-90 mmHg).

Pertanto nella pratica clinica quotidiana siamo ancora lontano dal ridurre in modo decisivo l'impatto di questo fattore di rischio sulla salute globale dei nostri pazienti.

Valori target del trattamento antipertensivo

Gli studi epidemiologici dimostrano che i valori di pressione arteriosa hanno una relazione lineare con gli eventi CV. È importante notare che la relazione rimane la stessa sia per valori di pressione arteriosa sopra

e sotto 140-90 mmHg, la così detta soglia di normalità, come chiaramente dimostrato dai dati dello studio di Framingham.

Tuttavia quali siano i valori di pressione che debbano essere raggiunti con la terapia antipertensiva è tutt'ora un argomento aperto alla discussione scientifica. È fuori di discussione che i valori pressori debbano essere ridotti al di sotto della soglia di 140-90 mmHg. Tuttavia le recenti linee guida americane dell'*American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) hanno definito l'ipertensione per valori che superano i 130-80 mmHg e pertanto questi diventano i valori soglia da raggiungere con il trattamento, soprattutto nel paziente a rischio CV elevato/molto elevato².

Le recenti linee guida europee dell'*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) indicano obiettivi più "elastici". Infatti l'obiettivo primario rimane la riduzione della pressione arteriosa a valori < 140-90 mmHg, prevedendo però di scendere a valori di 130-80 mmHg se il paziente è ad alto rischio e la terapia è ben tollerata³.

Perché è difficile normalizzare la pressione arteriosa?

Tra i fattori che indubbiamente concorrono a determinare lo scarso controllo dei valori pressori nella popolazione generale, due aspetti determinanti sono essenzialmente il non corretto uso della terapia di associazione e la scarsa aderenza al trattamento farmacologico.

Terapia di associazione

La terapia di associazione è sicuramente rivolta a tutti quei pazienti nei quali non si riesce a ottenere la normalizzazione dei valori pressori con la monoterapia, anche se le recenti linee guida ESH/ESC 2018 la propongono già come scelta iniziale. Nel paziente con ipertensione di grado I-II (lieve-moderata), l'associazione razionale di due principi terapeutici migliora in modo significativo la risposta ipotensivante in quanto circa il 75-80% dei pazienti risponde a un'associazione di due differenti agenti farmacologici⁴. Infatti l'associazione di due farmaci antiipertensivi, se eseguita in modo razionale, porta a un effetto di potenziamento ottenendo un'efficacia antipertensiva decisamente superiore alla somma dell'efficacia dei singoli composti, in quanto, in tal modo, è possibile bloccare alcuni meccanismi riflessi omeostatici e minimizzare gli effetti collaterali. A questo proposito alcuni studi clinici hanno dimostrato che gli effetti avversi sono meno frequenti con basse dosi di due differenti farmaci che con alte dosi di un solo composto. Questo dato è di estrema importanza in quanto il 30-40% dei pazienti sospende la terapia a causa di effetti collaterali e questo non accade se si utilizzano associazioni di farmaci differenti⁴. Nel trattamento invece di pazienti con ipertensione severa (grado III), soprattutto se con evidenza di danno d'organo, la scelta di una terapia di associazione è quasi obbligatoria, in quanto è richiesto un abbassamento importante dei valori pressori nonché la regressione del danno d'organo. Pertanto la terapia di combinazione rappre-

senta una delle più importanti soluzioni al problema dello scarso controllo della pressione arteriosa nei pazienti con ipertensione arteriosa, in quanto con questa scelta terapeutica si può ottenere una maggiore efficacia e una migliore tollerabilità. Tuttavia la terapia di combinazione non può essere eseguita associando in modo acritico le varie classi di farmaci antipertensivi. Mentre alcune associazioni sono vantaggiose, altre sono del tutto inutili e alcune persino pericolose. È quindi importante che il medico conosca i principi farmacologici che sono alla base di un'associazione razionale dei farmaci in modo da poter utilizzare questo importante strumento per una migliore efficacia nel controllo dei valori pressori.

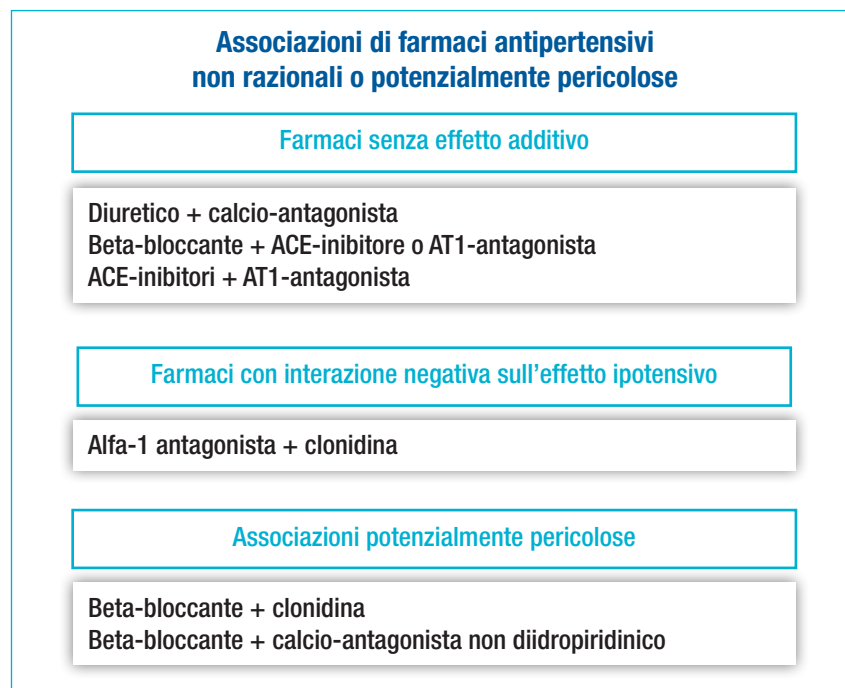
Criteri per una buona associazione di farmaci antipertensivi

Quali sono i criteri farmacologici per poter fare una buona associazione di farmaci antipertensivi ⁵? Innanzitutto l'associazione deve essere costituita da farmaci con lo stesso profilo farmacocinetico in termini soprattutto di durata d'azione ⁵.

Un parametro estremamente importante da considerare è che bisogna associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi, ma complementari [ad es. un farmaco che attiva il sistema renina-angiotensina (SRA) con un farmaco che lo inibisce; un vasodilatatore che determina un'attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico (SNS) con un farmaco che modula in senso negativo l'attività del SNS]. È quindi intuitivo che non bisogna mai associare due farmaci della stessa classe (ad es. due ACE-inibitori o due beta-bloccanti) o della stessa sottoclasse (ad es. due calcio-antagonisti diidropiridinici o due diuretici tiazidici). È infine necessario fare molta attenzione a non associare farmaci con effetto d'azione opposto (tipico errore è l'associazione di un alfa-1 antagonista con un simpatico-modulatore alfa-agonista, quale la clonidina), in quanto i due farmaci annullano reciprocamente il proprio effetto. Se i due farmaci da associare hanno un diverso meccanismo d'azione, l'efficacia antipertensiva dell'associazione risulta superiore all'efficacia antipertensiva di ogni singolo farmaco presente nell'associazione, con un effetto additivo o di potenziamento.

FIGURA 1.

Associazione di farmaci antipertensivi che andrebbero evitate nella pratica clinica. Le associazioni senza effetto additivo non sono utili per la normalizzazione dei valori pressori, ma possono avere altre indicazioni. Invece le interazioni negative sia sul controllo dei valori pressori che sulla funzione cardiaca dovrebbero essere assolutamente evitate.



Infine l'associazione, oltre ad aumentare l'efficacia antipertensiva, deve ridurre gli effetti umorali indesiderati (ad es. l'associazione dell'ACE-inibitore o dell'AT1-antagonista riduce l'ipopotassiemia e l'iperuricemia causate dal diuretico tiazidico) e perfino gli effetti collaterali (ad es. gli ACE-inibitori e gli AT-1 antagonisti riducono l'edema premalleolare dei calcio-antagonisti, mentre i calcio-antagonisti riducono la tosse da ACE-inibitori) ⁵.

Quali sono i più comuni errori clinici nella terapia di associazione?

Alcune associazioni vengono eseguite con farmaci che hanno meccanismo d'azione senza effetto ipotensivo additivo (Fig. 1). Un tipico esempio è l'associazione di un beta-bloccante con un ACE-inibitore (e probabilmente anche con un AT1-antagonista). Questa associazione non è razionale in quanto entrambi i farmaci bloccano il SRA. Nello studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) che prevedeva un confronto tra

un diuretico (clortalidone), un calcio-antagonista diidropiridinico (amlodipina) e un ACE-inibitore (lisinopril), la prima combinazione consentita dal disegno sperimentale era l'associazione con un beta-bloccante. Ebbene, mentre le associazioni diuretico/beta-bloccante o calcio-antagonista diidropiridinico/beta-bloccante hanno un effetto additivo in termini di riduzione dei valori pressori, la combinazione ACE-inibitore/beta-bloccante non ha alcun effetto additivo. Pertanto il braccio di pazienti trattati con l'ACE-inibitore è risultato avere valori pressori significativamente più elevati rispetto agli altri pazienti, proprio per la minore efficacia della terapia di combinazione.

Un'altra associazione inutile è quella tra un calcio-antagonista e il diuretico (Fig. 1). I calcio-antagonisti hanno essi stessi un effetto natriuretico e pertanto non è logico associarli ai diuretici, come dimostrato da numerosi studi clinici. Il tentativo poi di ridurre l'eventuale edema perimalleolare, tipico dei calcio-antagonisti diidropiridinici con il diuretico, è una manovra terapeutica non corretta, in quanto l'edema perimalleolare dei calcio-antagonisti non è dovuto a

ritenzione idrica, ma all'aumento della pressione capillare dovuta alla vasodilatazione arteriolare senza modificazioni del tono venoso. Se, infatti come già descritto, associamo al calcio-antagonista un bloccante del SRA, che determina anche dilatazione venosa, è possibile osservare una riduzione dell'edema premalleolare.

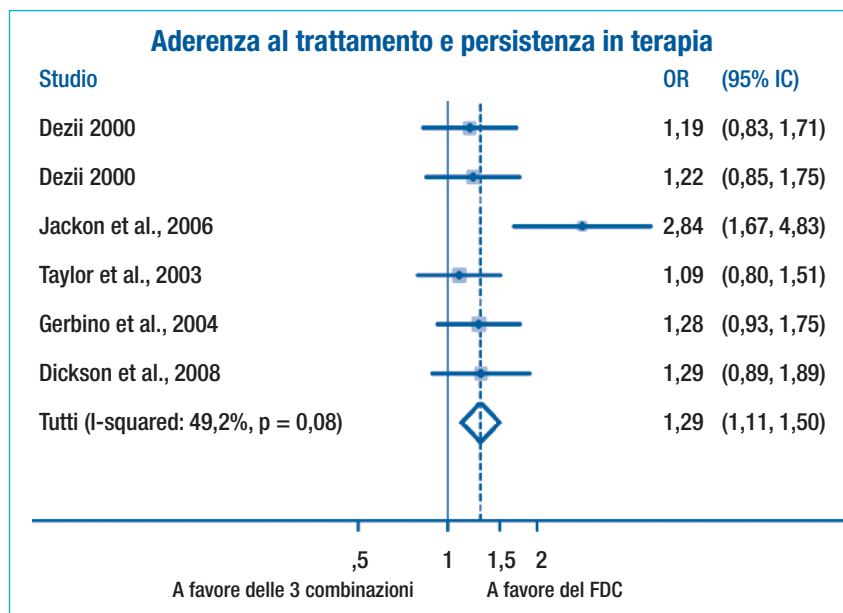
In ogni caso queste associazioni non sono pericolose per il paziente, tanto che, in quei casi particolari dove è richiesta la tripla o quadruplice terapia antipertensiva (ipertensione maligna, pazienti ipertesi con nefropatia e proteinuria), è possibile utilizzare insieme questi farmaci in quanto il singolo componente va a interagire con gli altri componenti dell'associazione.

Altre associazioni invece non devono essere fatte in quanto non efficaci e talora pericolose per il paziente (Fig. 1). Abbiamo già accennato come non debbano essere associati un alfa1-antagonista e la clonidina, in quanto il loro effetto si annulla reciprocamente. Altre associazioni sono invece potenzialmente pericolose. In particolare non devono essere mai associati i beta-bloccanti con la clonidina. Infatti l'aumento parossistico dei valori pressori che si osserva 18-36 ore dalla sospensione della clonidina (denominato "effetto rebound"), che sebbene raramente può essere osservato anche con la terapia transdermica, può essere peggiorato dalla simultanea somministrazione di un beta-bloccante. Infatti questi farmaci, bloccando i recettori beta-adrenergici vascolari, che inducono vasodilatazione, lasciano i recettori alfa-adrenergici vasoconstrictori esposti all'aumento delle catecolamine plasmatiche indotto dall'ipertono simpatico conseguente alla sospensione della clonidina. Inoltre i beta-bloccanti non devono essere associati ai calcio-antagonisti non diidropiridinici, in quanto questi farmaci sommerebbero i rispettivi effetti cronotropi, dromotropi e inotropi negativi.

In conclusione la terapia di combinazione rappresenta un elemento fondamentale per un corretto trattamento farmacologico del paziente iperteso. Infatti l'associazione razionale di due molecole può determinare non solo una maggior efficacia terapeutica, ma anche migliorare la tollerabilità del trattamento, riducendo sia gli effetti collaterali che le eventuali modificazioni sul profilo elettrolitico e metabolico.

FIGURA 2.

La meta-analisi di Gupta et al. indica che le associazioni fisse sono utili nella pratica clinica in quanto migliorano la compliance al trattamento e come conseguenza un maggior numero di pazienti non abbandona la terapia⁷.



La scarsa aderenza del paziente iperteso al regime terapeutico prescritto

Una scarsa aderenza (o compliance) del paziente verso la terapia prescritta rappresenta un problema clinicamente rilevante, anche se molto spesso sottovalutato, in quanto previene la possibilità di raggiungere la normalizzazione dei valori pressori e quindi ostacola l'ottenimento di una protezione efficace del paziente dalle complicanze CV. È stato in effetti dimostrato che in pazienti con aderenza alla terapia inferiore all'80% il rischio relativo di sviluppare eventi CV aumentava di quasi 4 volte⁶.

Per quanto riguarda le cause della limitata aderenza del paziente ai regimi terapeutici prescritti, questa si manifesta soprattutto quando questi ultimi includono farmaci che debbono essere assunti più volte nella giornata o che sono caratterizzati da importanti effetti collaterali. Tuttavia è altresì importante comprendere come talvolta non si possa prescindere da un regime terapeutico complesso, sia per ottenere un'efficace riduzione dei valori pressori, ma anche per una correzione del rischio CV globale (ad es. la necessità di associare una tera-

pia anticolesterolemica, antidiabetica o antiaggregante piastrinica). Pertanto diventa di cruciale importanza saper impostare un regime terapeutico non solo in grado di controllare in modo efficace la pressione arteriosa, ma che possa anche essere il più semplice possibile e ridurre al minimo gli effetti collaterali.

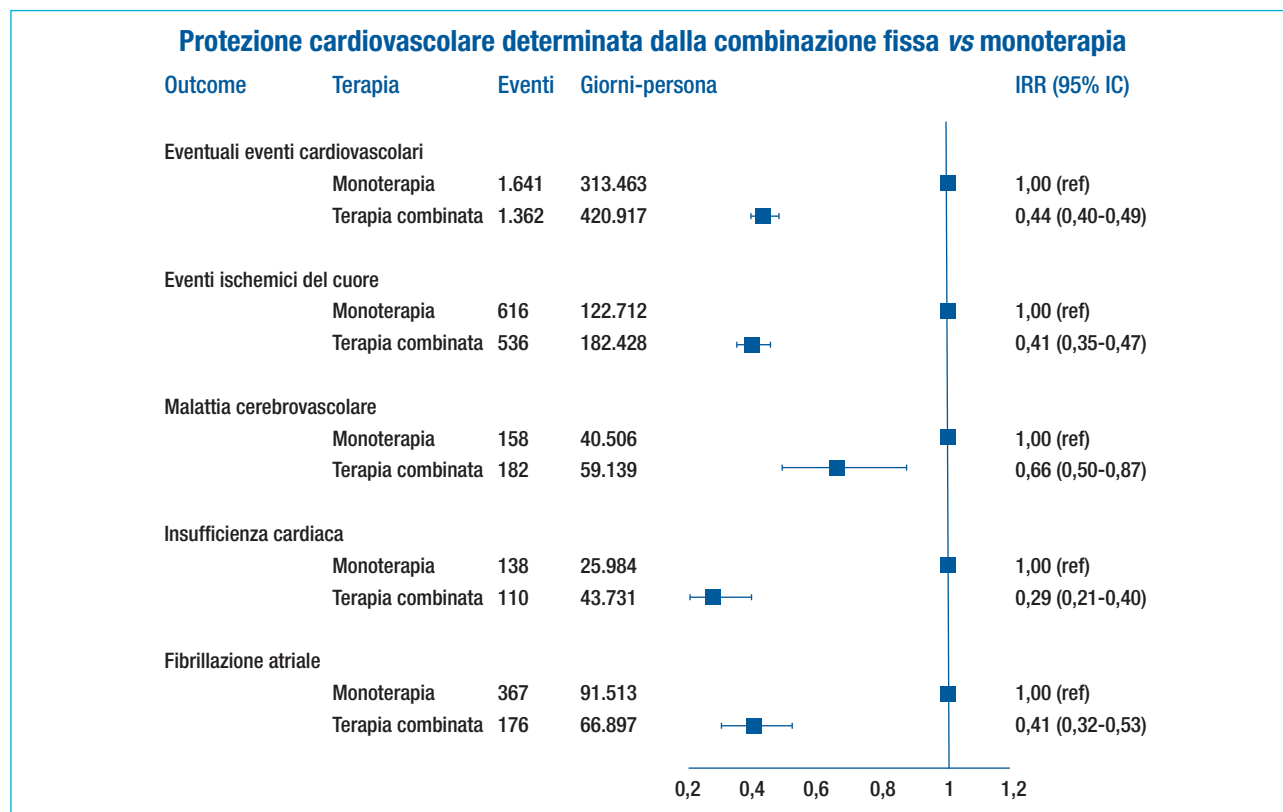
A questo riguardo le linee guida raccomandano, quando possibile, di utilizzare una combinazione fissa di farmaci antipertensivi. È ampiamente dimostrato, infatti, che l'utilizzo di combinazioni fisse aumenta l'aderenza alla terapia antipertensiva, migliorando così il controllo dei valori pressori e di conseguenza assicurando una maggiore protezione dagli eventi CV⁷ (Fig. 2).

Un recente studio eseguito analizzando le prescrizioni dei farmaci nella Regione Lombardia dimostra che chi inizia il trattamento con una combinazione fissa di farmaci antipertensivi ha una miglior prognosi rispetto a chi assume una combinazione estemporanea⁸ (Fig. 3).

Pertanto tutte le evidenze scientifiche concordano nel dimostrare il razionale e il vantaggio per i nostri pazienti di utilizzare una combinazione fissa di farmaci antipertensivi. Infine è necessario ricordare che la tollerabilità è elemento cruciale per una buona

FIGURA 3.

Questo studio paragona l'efficacia sugli eventi cardiovascolari di una iniziale terapia antipertensiva con una combinazione fissa rispetto a una monoterapia. È evidente come la combinazione fissa offra una migliore cardioprotezione rispetto al singolo farmaco⁸.



compliance alla terapia antipertensiva. D'altra parte il trattamento cronico di una patologia asintomatica quale l'ipertensione arteriosa, che molto spesso colpisce persone ancora giovani, non può prescindere dalla migliore tollerabilità possibile. E questo è un dato importante perché le varie classi di farmaci, mentre mostrano un'efficacia simile nel ridurre la pressione arteriosa, hanno una ben diversa tollerabilità, che si tramuta in una differente compliance del paziente alla terapia. A questo riguardo è noto che gli AT-1 antagonisti siano i farmaci che più degli altri assicurano la migliore tollerabilità e di conseguenza il minor tasso di sospensione della terapia.

Perché è razionale associare un AT-1 antagonista e un calcio-antagonista?

L'associazione di queste due classi di farmaci è tra quelle sicuramente da preferire nella pratica clinica quotidiana per molte ragioni.

Dal punto di vista della farmacodinamica questa associazione è razionale in quanto, mentre il calcio-antagonista causa un'attivazione riflessa del SRA, l'AT-1 antagonista blocca l'attività del SRA. Quindi il meccanismo d'azione dei due farmaci è sinergico e questa è la base per un'associazione razionale.

Inoltre entrambe queste classi di farmaci sono risultate essere efficaci sia sul danno d'organo causato dall'ipertensione, sia sugli eventi clinici CV. A questo proposito lo studio COPE (*Cognitive decline in Older Patients with End stage renal disease*) ha dimostrato l'efficacia proprio della combinazione AT-1 antagonista/calcio-antagonista sugli eventi CV. Inoltre possono essere sicuramente sottolineati i risultati degli studi ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure-Lowering Arm*) e ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) che hanno dimostrato come l'associazione

ACE-inibitore/calcio-antagonista sia superiore rispettivamente all'associazione beta-bloccante/diuretico o ACE-inibitore/diuretico.

Un altro dato importante è che, come già precedentemente commentato, la presenza dell'AT-1 antagonista riduce l'incidenza del più importante effetto collaterale del calcio-antagonista e cioè l'edema premalleolare. Pertanto, considerando l'ottimale tollerabilità degli AT-1 antagonisti e riducendo significativamente l'unico effetto collaterale importante dei calcio-antagonisti, è ovvio che questa associazione possa essere considerata di prima scelta nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

E a questo riguardo le linee guida ESH/ESC, sia nell'edizione del 2013 che in quella del 2018, indicano chiaramente che l'associazione AT-1 antagonista/calcio-antagonista sia tra quelle da preferire nel trattamento del paziente iperteso.

Ovviamente nella pratica clinica è doveroso porsi il quesito se tutte le possibili combi-

nazioni AT-1 antagonista/calcio-antagonista siano equivalenti. Non essendoci studi di confronto fra le varie molecole o combinazione di molecole, la scelta dovrebbe essere determinata sulla base delle seguenti motivazioni:

- farmaci che abbiano un profilo farmacocinetico simile in modo da non aver problemi sia per quanto riguarda l'efficacia al tempo di picco, sia soprattutto per la durata d'azione di 24 ore, parametro fondamentale per determinare l'efficacia di un farmaco antipertensivo;
- farmaci che abbiano una documentata efficacia sugli eventi CV sulla base di studi clinici di intervento.

Quale calcio-antagonista scegliere?

Ebbene la risposta a questa domanda è ovvia e non deriva da un'opinione personale, ma dall'analisi della letteratura che è stata esposta nei capitoli precedenti.

Le varie dimostrazioni delle caratteristiche favorevoli dei calcio-antagonisti, sia sul danno d'organo sia sugli eventi clinici, derivano in gran parte dagli studi VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*), PREVENT (*Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism*), CAPARES (*Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study*), ASCOT, ACCOMPLISH, nei quali la molecola di scelta è sempre stata l'amlodipina. Oltre poi a questa serie veramente importante di evidenza scientifica non deve essere trascurata l'esperienza clinica delle migliaia di pazienti trattati con efficacia e soddisfazioni nella pratica clinica quotidiana.

Pertanto è ovvio concludere che certamente l'amlodipina è il calcio-antagonista di prima scelta. Se appena introdotto nella pratica clinica questo farmaco si faceva apprezzare per l'evidente effetto antipertensivo, l'accumularsi delle evidenze scientifiche ne hanno dimostrato un'efficacia che va ben oltre la semplice riduzione della pressione arteriosa. Forse proprio un maggior utilizzo di questo farmaco nella pratica clinica quotidiana, sia come farmaco di prima scelta sia come terapia di associazione, potrebbe essere una delle armi a disposizione sia

per migliorare il controllo dei valori pressori nella popolazione generale, sia per ottenere una riduzione della patologia CV.

La dimostrazione che l'amlodipina è il calcio-antagonista di prima scelta sta nel fatto che la maggior parte delle combinazioni fisse tra ACE-inibitori o AT-1 antagonisti siano state realizzate proprio con questo farmaco.

Pertanto per la scelta di una terapia appropriata diventa cruciale identificare l'AT-1 antagonista con il miglior profilo farmacocinetico e una solida letteratura di efficacia sugli eventi clinici.

Quale AT-1 antagonista scegliere?

Indubbiamente tra i vari AT-1 antagonisti, disponibili nella pratica clinica quotidiana, il candesartan ha uno dei migliori profili di efficacia e sicurezza. Il farmaco, infatti, è un antagonista non-competitivo dei recettori AT-1 e questo ne determina una forte stabilità di legame e quindi una notevole efficacia.

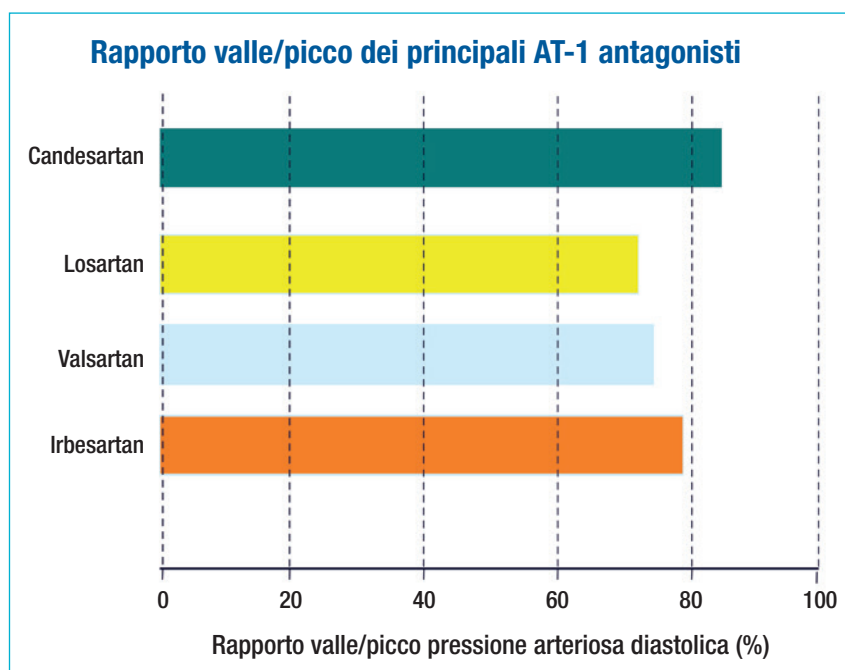
Il farmaco fu introdotto in commercio alle dosi di 8 e 16 mg/die, ma, con l'evoluzione delle conoscenze sulla molecola, il dosaggio moderno è di 16-32 mg/die.

Questa molecola ha una prolungata durata d'azione con un rapporto valle/picco > all'80% (Fig. 4) e pertanto il profilo farmacocinetico è molto simile a quello dell'amlodipina. La sua efficacia antipertensiva è elevata e in linea con i principali farmaci delle varie classi. In uno studio di confronto l'effetto antipertensivo del candesartan è risultato sovrapponibile a quello dell'amlodipina. Infine è necessario sottolineare come in tutti gli studi clinici di efficacia la tollerabilità del farmaco è risultata simile a quella del placebo.

Per quanto riguarda il danno d'organo il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra e nell'assicurare la nefroprotezione sia in pazienti con nefropatia diabetica, sia non diabetica [studi CALM (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*) e DIRECT (*Diabetic Retinopathy Candesartan Trials*)]. Infine il farmaco ha dimostrato la sua efficacia sugli eventi CV in numerosi studi di intervento sia nell'ipertensione arteriosa [SCOPE (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*), TROPHY (*Trial of Preventing Hypertension*), AMAZE (*A Multicenter Trial using ATACAND-ZESTRIL vs ZESTRIL to Evaluate the Effects on Lowering Blood Pressure*)], nei pazienti a elevato rischio

FIGURA 1.

Rapporto valle/picco dei principali AT-1 antagonisti. È evidente che il candesartan abbia un controllo più omogeneo dei valori pressori nelle 24 ore ⁹.



CV (*Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors*, ACCESS), sia nei pazienti con scompenso cardiaco (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*, CHARM).

Pertanto se analizziamo le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del candesartan insieme alla sua efficacia sui valori di pressione arteriosa, sul danno d'organo ed, elemento più importante, sugli eventi CV in pazienti con differenti caratteristiche, è possibile concludere che questo farmaco possa essere associato in modo ottimale con l'amlodipina.

In quali pazienti è indicato prescrivere la combinazione fissa candesartan/amlodipina?

Le caratteristiche di questa associazione consentono la sua somministrazione nella maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa.

Nel paziente iperteso lieve-moderato non complicato questa associazione si fa preferire per l'efficacia antipertensiva (che può essere modulata scegliendo i dosaggi più appropriati di entrambi i componenti) e per l'elevatissima tollerabilità. A questo proposito è necessario ricordare come le linee guida ESH/ESC 2018 indicano la possibilità di cominciare il trattamento antipertensivo proprio con una combinazione fissa a basso dosaggio e per questa opportunità la scelta della combinazione candesartan/amlodipina (ad es. 16/5 mg/die, rispettivamente) è sicuramente ottimale.

Anche in pazienti con danno d'organo e rischio elevato o molto elevato (ad es. per pregresso evento CV), la combinazione candesartan/amlodipina è sicuramente di prima scelta per la sua efficacia sulla protezione d'organo e sugli eventi CV. Ovviamente in questo caso sarebbero da preferirsi i

dosaggi più elevati (ad es. 32/10 mg/die), tenendo comunque presente che anche con questa posologia il profilo di tollerabilità della combinazione non si modifica in modo sostanziale.

Conclusioni

La terapia dell'ipertensione arteriosa è tuttora un problema non risolto nella pratica clinica quotidiana, in quanto questo fattore di rischio continua a rappresentare la prima causa di decessi al mondo.

Uno degli ostacoli maggiori all'efficacia della trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa è rappresentato dalla bassa aderenza alla terapia. In accordo da quanto espresso dalle linee guida l'utilizzo delle associazioni fisse nella terapia dell'ipertensione arteriosa deve essere raccomandato per migliorare l'aderenza allo schema terapeutico. È ormai dimostrato che una miglior aderenza alla terapia si traduca in un miglior controllo dei valori pressori e quindi in una maggiore efficacia nella prevenzione degli eventi CV.

Tra le varie nuove combinazioni fisse che sono ora disponibili nella pratica clinica quotidiana, le evidenze della letteratura scientifica indicano chiaramente come l'associazione candesartan/amlodipina abbia sicuramente le caratteristiche di efficacia e tollerabilità da farla considerare una delle migliori opzioni disponibili per il trattamento del paziente iperteso.

Bibliografia

- 1 Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. *Comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet* 2012;380:2224-60.
- 2 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-248.
- 3 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
- 4 ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension*. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
- 5 Taddei S. *Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence?* *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:185-94.
- 6 Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. *The relative risk of incident coronary disease associated with recently stopping the use of β -blockers*. *JAMA* 1990;263:1653-7.
- 7 Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. *Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis*. *Hypertension* 2010;55:399-407.
- 8 Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. *Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension*. *Eur Heart J* 2018 Jul 27. doi: 10.1093/eurheartj/ehy420 [Epub ahead of print].
- 9 Song JC, White CM. *Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists*. *Pharmacotherapy* 2000;20:130-9.
- 10 Easthope SE, Jarvis B. *Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension*. *Drugs* 2002;62:1253-87.

I corticosteroidi topici in Dermatologia

Claudia Virga, Giampiero Girolomoni

Dermatologia, Università degli Studi di Verona

Topical corticosteroids (mometasone furoate) in Dermatology

Summary. Topical corticosteroids are the main treatment of inflammatory skin diseases. They exist in different strength classes and vehicles. Generally it is better to use strong corticosteroids in order to obtain a quick remission, and once remission is obtained to thin out the applications. Topical preparations should be applied gently to the lesions, in adequate quantities and without massaging. It is useful to cover the part with a gauze or with cellophane (occlusive dressing), which allows a greater and faster absorption. In most cases, only one application per day is sufficient, but more than one application can be done at the beginning of the treatment in order to speed up remission. The main side effect of topical corticosteroids is skin atrophy, which can be persistent. Mometasone furoate associates a strong anti-inflammatory activity with a weak atrophying potential. The possibility of systemic side effects is rare but should be considered in prolonged treatments. Adherence to topical treatments is improved by limiting the number of products, prescribing topicals in agreeable vehicles, instructing the patient about the quantity of product to be used and how to apply, verifying if the patient has understood and proposing regular check-ups. The new formulation of mometasone furoate 50% in water ensures a higher concentration at the skin level and a lower systemic absorption, and allows to combine a high anti-inflammatory activity with a minimum risk of both cutaneous and systemic side effects. Moreover, it has a cosmetic pleasantness that promotes adherence to therapy, allowing to obtain as much as possible the goal of care.

I corticosteroidi topici

La cute è sede di numerose e frequenti malattie infiammatorie sia acute (ad es. dermatiti da contatto) che croniche (ad es. dermatite atopica, psoriasi) che si trattano prevalentemente con terapia antinfiammatoria locale. I corticosteroidi topici costituiscono il fondamento della terapia antinfiammatoria topica. Una corretta conoscenza delle differenze tra i vari corticosteroidi, i veicoli e le modalità di applicazione è molto importante per massimizzare l'efficacia, ridurre gli effetti collaterali, aumentare l'aderenza dei pazienti alla terapia e ottenere risultati terapeutici ottimali.

L'idrocortisone rappresenta la prima molecola steroidea introdotta nel mercato nel 1952. Negli anni la ricerca farmaceutica si è orientata verso lo sviluppo di molecole sempre più potenti ma allo stesso tempo sicure e ben tollerate. I corticosteroidi oggi disponibili vengono distinti in 4 classi di potenza in relazione alla loro efficacia terapeutica: classe I (molto alta), II (alta), III (media), IV (bassa). Gli steroidi più potenti sono molto efficaci, ma presentano un rischio maggiore di effetti collaterali. Pertanto sono da preferire per periodi brevi e per indurre la remissione così come per il trattamento di lesioni cro-

niche della zona palmo-plantare, mentre le molecole a bassa potenza sono indicate per il trattamento acuto di lesioni cutanee infiammatorie del viso e di aree intertriginose. I corticosteroidi con il miglior rapporto rischio-beneficio sono quelli di potenza media o alta (classe II-III) che presentano limitati effetti collaterali e possono essere utilizzati per tempi più protratti¹.

L'efficacia e la sicurezza della terapia sono influenzate sia da fattori correlati alla molecola scelta, sia da fattori relativi al paziente. Nella scelta di un corticosteroide topico occorre considerare la potenza farmacologica ma anche il veicolo che ne condiziona l'assorbimento nonché le caratteristiche cosmetiche e di conseguenza l'aderenza alla terapia da parte del paziente. In relazione alla patologia (acuta/cronica), al tipo di lesioni (essudanti/secche), alla superficie (piccola/ampia) e alle caratteristiche dell'area da trattare (zone sensibili: viso, pieghe, genitali, tronco, rispetto a mani e piedi) possiamo orientare la scelta verso una formulazione liquida (latti, lozioni) o una semisolidi (creme, unguenti, gel, paste, schiume). Per il cuoio capelluto e le zone ricoperte da peli sono adatte le lozioni. Gli unguenti solitamente veicolano molecole di alta potenza, sono di riferimento per le patologie croniche e,

grazie al loro potere occlusivo che aumenta l'assorbimento del farmaco, nel caso di lesioni secche e ipercheratosiche, mentre sono in genere da evitare a livello delle pieghe. Le creme e le paste vengono utilizzate per le lesioni essudanti e le patologie acute, anche se le creme contenenti alcoli possono causare momentaneo bruciore e accentuare l'eritema. Per quanto riguarda il paziente occorre considerare le condizioni della cute su cui quella molecola va applicata, la sede e l'età. L'assorbimento di prodotti topici è aumentato in presenza di condizioni che alterano l'integrità della cute quali infiammazioni o erosioni così come è aumentato nelle zone in cui lo strato corneo è meno spesso (viso, palpebre, scroto) o nelle regioni di fisiologica subocclusione (pieghe, zona genitale). In più, la scelta della molecola varia se il paziente è un neonato o un bambino, perché in questo caso la cute è più sottile e cambia il rapporto superficie corporea-peso con un maggior rischio di assorbimento sistemico e di tossicità^{2,3}.

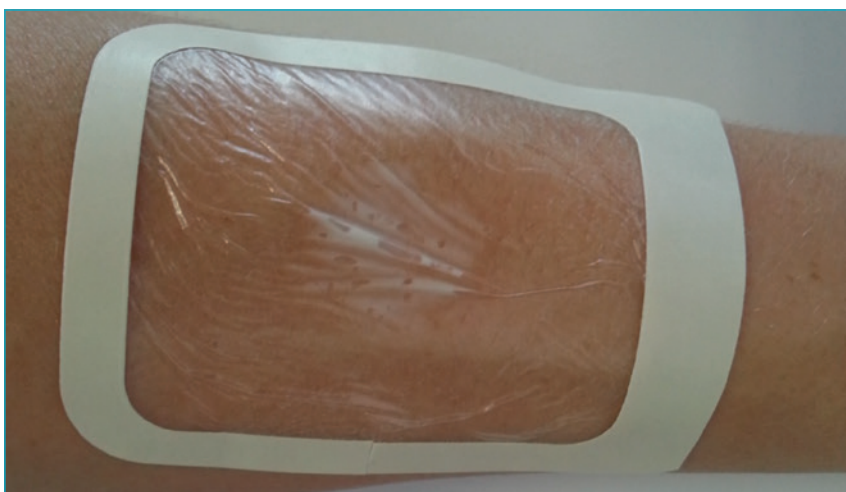
Il successo di una terapia topica è strettamente correlato alla modalità di applicazione della stessa, in particolare alla quantità di prodotto da usare. Un riferimento utile è la *Finger Tip Unit*: l'ultima falange dell'indice è sufficiente per un'area corrispondente a

FIGURA 1.

La medicazione semplice con garza consente di migliorare la permanenza del topico sulla cute e la efficacia della cura.

**FIGURA 2.**

La medicazione occlusiva con cellophane consente un assorbimento maggiore di farmaco e un'assai più rapida efficacia terapeutica.



due palmi, che equivale al 2% della superficie corporea. Nei bambini di età < 3-5 anni la dose deve essere dimezzata. Tuttavia la *Finger Tip Unit* è anch'essa insufficiente in caso di infiammazioni moderate-gravi e in genere il paziente tende a sottodosare la quantità di topico da applicare sulle lesioni. In pratica il topico va steso in strato sottile sulle lesioni senza massaggiare. Molto utile è applicare il topico con medicazione semplice con garza (Fig. 1) che permette di applicare una quantità maggiore. La medicazione occlusiva con cellophane (Fig. 2) aumenta molto l'assorbimento del farmaco

impedendo l'evaporazione dell'acqua dalla cute e si utilizza prevalentemente per gli arti. Nella fase acuta della malattia possono essere consigliate più applicazioni al giorno, mentre nella fase di mantenimento è preferita la monosomministrazione.

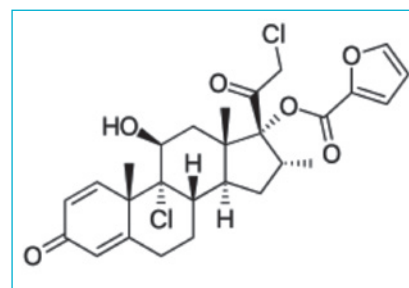
I corticosteroidi svolgono la loro azione antinfiammatoria modulando l'espressione e l'attività delle numerose molecole che entrano in gioco nell'infiammazione quali citochine, chemochine, molecole d'adesione ed enzimi. La potenza antinfiammatoria va in parallelo con la possibilità di effetti collaterali soprattutto per un uso

prolungato e incongruo di molecole ad alta potenza⁴⁻⁶. Sindrome di Cushing, ipertensione arteriosa, diabete mellito e osteoporosi rappresentano le più rilevanti, anche se molto rare, complicanze sistemiche dell'uso di steroidi topici e vanno tenute in considerazione se si usano le molecole su vaste aree cutanee e per periodi molto prolungati. Tra gli effetti collaterali a livello topico il più importante e comune è l'atrofia cutanea, che può essere diffusa o sotto forma di *strie distensae* e in genere è persistente. Meno comuni sono follicoliti, eruzioni acneiformi, dermatiti rosaceiformi, teleangectasie e ipertricosi. Glaucoma, cataratta o ipertensione oculare sono da tenere in considerazione nel caso di applicazione di topici a livello palpebrale o periorbitale. Possibili, ma molto rare, sono le sensibilizzazioni allergiche agli eccipienti o al principio attivo, in particolare per molecole quali tixocortolo pivalato e budesonide⁷.

Il timore di effetti collaterali gravi e inevitabili dei corticosteroidi ha fomentato negli anni quell'insieme di ansie e paure nei pazienti (o nei genitori) noto come corticofobia. Si stima che questo fenomeno abbia una prevalenza variabile tra il 21 e l'83% influenzando in modo significativo l'aderenza alla terapia; circa il 30% dei pazienti infatti non compra o non utilizza i corticosteroidi topici prescritti e ben il 50% dei pazienti non li applica secondo le istruzioni^{8,9}. Dubbi e timori sono diffusi pure negli operatori sanitari e questo può generare informazioni contrastanti e confusione nei pazienti¹⁰. La scelta di una terapia personalizzata per la specifica patologia e per lo specifico paziente, una corretta informazione sul tipo di preparazione topica scelta, istruzioni chiare e semplici sulle modalità di

FIGURA 3.

Mometasone furoato. Struttura chimica.



applicazione (come/quando/quanto) e sulla prescrizione, preferenza di veicoli cosmeticamente gradevoli sono punti chiave per garantire la migliore aderenza del paziente alla terapia ¹¹.

Il mometasone furoato

Il mometasone furoato 0,1% è un corticosteroide di più recente introduzione che associa un'elevata potenza antinfiammatoria a un ottimo profilo di sicurezza ¹².

Struttura chimica e meccanismo d'azione

Il mometasone furoato è il 17-estere del 16 α -metile beclometasone con due molecole di cloro in posizione 9 α e 21 e viene classificato tra gli steroidi a elevata potenza (classe II). Le caratteristiche chimiche della molecola ne aumentano l'affinità con il recettore degli steroidi e quindi la lipofilità e ne favoriscono la biotrasformazione attraverso l'idrolisi del gruppo esterico a livello epidermico, riducendo l'interazione con le cellule dermiche e quindi il potenziale atrofogenico (Fig. 3).

Farmacocinetica

Il tipo di veicolo condiziona l'assorbimento percutaneo e la lipofilità permette una potente interazione con i recettori steroidei unita a uno scarso assorbimento sistemico che limita il rischio di effetti collaterali. Uno studio svedese ha valutato come varia l'assorbimento topico e sistemico del mometasone furoato 0,1% in relazione al tipo di veicolo utilizzato. Dallo studio emerge che 6 ore dopo l'applicazione della crema acqua in olio il 57% del principio attivo è rilasciato attraverso la membrana cellulare, mentre nel caso della formulazione olio in acqua tale percentuale è del 14%. A fronte di un'affinità e una capacità di assorbimento percutaneo sovrapponibili, la formulazione olio in acqua al 50% assicura che il mometasone permanga per maggior tempo all'interno delle cellule aumentando così la durata d'azione e l'efficacia clinica con riduzione del rischio di assorbimento sistemico ¹³. La piccola percentuale di mometasone che raggiunge il circolo sistemico viene inoltre rapidamente metabolizzata dal fegato. Per esempio, è stato dimostrato che in seguito a una sin-

gola applicazione di mometasone furoato 0,1% radiomarcato sulla cute di volontari sani, il 94% della dose totale permane a livello topico, mentre passa in circolo solo lo 0,4% della dose iniziale quando è utilizzata la crema e lo 0,7% nel caso di unguento. Altri studi evidenziano come in seguito all'applicazione in occlusione di 10 g al giorno per 20 ore al giorno per 5 giorni consecutivi, le concentrazioni plasmatiche di mometasone raggiungano un picco di 130 ng/L e si riducano rapidamente a 15 ng/L dopo 72 ore con solo lo 0,00076% della dose totale escreta nelle urine e nessun riscontro di metaboliti nel plasma ^{14,15}.

Sicurezza e rischio di effetti collaterali

L'applicazione topica una volta al giorno di mometasone furoato 0,1% per 12 settimane è associata ad alterazioni significative dei livelli serici di cortisolo rispetto al basale non solo in pazienti con psoriasi ¹⁶ ma anche in pazienti con dermatite atopica, sia nella popolazione adulta ¹⁷ sia in quella pediatrica ¹⁸. Per quanto riguarda gli effetti collaterali a livello topico, l'utilizzo in volontari sani di mometasone furoato 0,1% crema una volta al giorno per 12 mesi non si associa ad atrofia cutanea clinica o istologica ¹⁴. Diversi trial clinici hanno dimostrato come l'applicazione una volta al giorno per più di 6 settimane di mometasone furoato 0,1% crema o unguento in volontari sani e in pazienti con psoriasi non si associa a un rischio di atrofia maggiore rispetto a steroidi topici meno potenti (classe III o IV), quali il metilprednisolone aceponato e l'idrocortisone ¹⁹. In meno del 5% dei pazienti sono state riportate reazioni avverse di minore entità, quali prurito, bruciore, follicolite, secchezza, eruzioni acneiformi, segni di lieve atrofia e teleangectasie. Il rischio di sensibilizzazione o di reazioni crociate allergiche è trascurabile per il mometasone furoato 0,1%, anche nei pazienti con ipersensibilità nota ai corticosteroidi ¹⁴.

Utilizzo in gravidanza e allattamento

Nonostante la scarsità dei dati disponibili, l'utilizzo degli steroidi topici in gravidanza non sembra esser associato a difetti di sviluppo intrauterino, nascita pretermine o morte fetale. La scelta di uno steroide topico in gravidanza è da prendere in conside-

razione dopo valutazione dei benefici e dei rischi, e per il più breve periodo di tempo necessario al controllo della patologia. Attenzione va posta anche nell'utilizzo di queste molecole durante l'allattamento ²⁰.

Utilizzo ed efficacia nella pratica clinica

Per quanto riguarda la frequenza di utilizzo, in genere è sufficiente una singola applicazione al giorno e questo gioca un ruolo importante nel favorire l'aderenza del paziente alla terapia. Ovviamente è importante che sia applicata una quantità adeguata. Trial clinici su pazienti adulti con psoriasi moderata-severa, ma anche dermatite atopica e seborroica, hanno infatti dimostrato come l'applicazione una volta al giorno di mometasone furoato 0,1%, sia nella formulazione in crema che in quella in unguento, abbia una maggiore efficacia dell'utilizzo più volte al giorno di molecole non solo di bassa potenza, quali l'idrocortisone 1,0%, ma anche di molecole di media-alta potenza, quali il fluocinolone acetone 0,025% o il betametasone valerato 0,1% ²¹⁻²⁴. In bambini con dermatite atopica tra i 6 e i 12 anni, il mometasone furoato 0,1% crema applicato una volta al giorno si è dimostrato significativamente più efficace di steroidi topici meno potenti applicati due volte al giorno, quali l'idrocortisone 1,0% ¹⁸, o di pari efficacia rispetto a cortisonici topici potenti, quali il clobetasolo butirrato 0,05% ²⁵.

Scelta della formulazione farmaceutica

Il mometasone furoato 0,1% è disponibile in varie formulazioni (lozioni, creme, unguenti) che sono state studiate negli anni e testate in diverse condizioni infiammatorie (psoriasi, eczema, dermatite atopica o seborroica). Oggi è disponibile una nuova formulazione olio in acqua che è risultata bioequivalente alle preparazioni più vecchie. Tuttavia la nuova formulazione ha proprietà cosmetiche del veicolo che la rendono più gradevole e quindi risulta preferita dai pazienti. La formulazione farmaceutica olio in acqua non è irritante, non sporca o unge ma si assorbe rapidamente e garantisce una buona idratazione, sottolineando ancora una volta che un veicolo cosmeticamente piacevole gioca un ruolo fondamentale nell'aderenza del paziente e quindi nel successo di una terapia ^{26,27}.

Conclusioni

I corticosteroidi topici rappresentano uno strumento essenziale per la terapia di diverse malattie infiammatorie cutanee. La nuova formulazione di mometasone furoato al 50% di acqua, con la sua elevata affinità cutanea che garantisce una concentrazione maggiore a livello cutaneo e un minor assorbimento sistemico, permette di coniugare un'elevata attività antinfiammatoria con un ottimo profilo di sicurezza e un rischio minimo di effetti collaterali a livello sia cutaneo sia sistemico. Inoltre presenta una gradevolezza cosmetica che favorisce l'aderenza alla terapia, permettendo di raggiungere al meglio l'obiettivo di cura.

Bibliografia

- 1 Barnes PJ. *Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;120:76-85.
- 2 Brazzini B, Pimpinelli N. *New and established topical corticosteroids in dermatology. clinical pharmacology and therapeutic use*. N Am J Clin Dermatol 2002;3:47-58.
- 3 Ference JD, Last AR. *Choosing topical corticosteroids*. Am Fam Physician 2009;79:135-40.
- 4 Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. *Adverse effects of topical glucocorticosteroids*. J Am Acad Dermatol 2006;54:1-15.
- 5 Nakamura M, Abrouk M, Zhu H, et al. *Update on the systemic risks of superpotent topical steroids*. J Drugs Dermatol 2017;16:643-8.
- 6 Sharma R, Abrol S, Wani M, et al. *Misuse of topical corticosteroids on facial skin. A study of 200 patients*. J Dermatol Case Rep 2017;11:5-8.
- 7 Baeck M, Marot L, Nicolas JF, et al. *Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review*. Allergy 2009;64:978-94.
- 8 El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, et al. *Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey*. Ital J Pediatr 2017; 43: 1-6.
- 9 Li AW, Yin ES, Antaya RJ. *Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a systematic review*. JAMA Dermatol 2017;153:1036-42.
- 10 Mueller SM, Tomaschett D, Vogt DR, et al. *Topical corticosteroid concerns from the clinicians' perspective*. J Dermatolog Treat 2017;28:464-8.
- 11 Caldarola G, De Simone C, Moretta G, et al. *Role of personalized medication training in improving efficacy and adherence to a topical therapy in psoriatic patients*. J Dermatolog Treat 2017;28:722-5.
- 12 Spada F, Barnes TM, Greive KA. *Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids*. Australas J Dermatol 2018;7:1-7.
- 13 Runnsjo A, Gari H, Ruzgas T, et al. *Topical administration of mometasone furoate - A combine impedance spectroscopy and in vitro diffusion study*. J Anal Pharm Res 2015;1:1-8
- 14 Prakash A, Benfield P. *Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders*. Drugs 1998;55:145-63.
- 15 Visscher HW, Ebels JT, Roders GA, et al. *Randomized crossover comparison of adrenal suppressive effects of dermal creams containing glucocorticosteroids*. Eur J Clin Pharmacol 1995;48:123-5.
- 16 Bressinck R, Williams J, Peets E. *Comparison of the effect of mometasone furoate ointment 0.1% and hydrocortisone ointment 1% on adrenocortical function in psoriasis patients*. Today's Ther Trends 1988;5:25-35.
- 17 Høybye S, Møller SB, De Chunha Bang F, et al. *Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone 17-butyrate*. Curr Ther Res 1991;50:67-72.
- 18 Vernon HJ, Lane AT, Weston W. *Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 1991;24:603-7.
- 19 Hoffmann K, Auer T, Stucker M, et al. *Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998;10:137-42.
- 20 Chi CC, Kirtsching G, Aberer W, et al. *Updated evidence-based (S3) European Dermatology Forum guideline on the use of topical corticosteroids in pregnancy*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:761-73.
- 21 Katz HI, Praver SE, Watson MJ, et al. *Mometasone furoate ointment 0.1% vs hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis*. Int J Dermatol 1989;28:342-4.
- 22 De Villez RL, Sher AM, Breneman DL, et al. *Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis*. Adv Ther 1998;15:92-7.
- 23 Marchesi E, Rozzoni M, Pini P, et al. *Comparative study of mometasone furoate and betamethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis*. G Ital Dermatol Venereol 1994;129:10-2.
- 24 Medansky RS, Lepaw MI, Shavin JS, et al. *Mometasone furoate cream 0.1% vs hydrocortisone cream 1% on the treatment of seborrheic dermatitis*. J Dermatol Treat 1992;3:125-8.
- 25 Dominguez L, Hojyo T, Vega E, et al. *Comparison of the safety and efficacy of mometasone furoate cream 0.1% and clobetasone butyrate cream 0.05% in the treatment of children with a variety of dermatoses*. Curr Ther Res 1990;48:128-39.
- 26 Berg M, Svensson A, Faergemann J, et al. *A novel formulation of Mometasone Furoate in psoriasis patients: a multicenter, randomized, double-blind clinical study*. Adv Ther 2013;30:503-16.
- 27 Korting HC, Schollmann C, Willers C, et al. *Bioavailability, antipsoriatic efficacy and tolerability of a new light cream with mometasone furoate 0.1%*. Skin Pharmacol Physiol 2012;25:133-41.

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>

