



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



PACINI
EDITORE
MEDICINA



www.simg.it

5
2018
VOL. 25

Periodico bimestrale. Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art. 1, comma 1, DCB PISA
Aut. min. di Firenze n. 4887 del 12-05-94 - Ottobre 2018 - ISSN 1724-1375 (Print) - ISSN 1724-1383 (Online)



Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Direttore Editoriale

Alessandro Rossi

Direttore Scientifico

Giuseppe Ventriglia

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

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

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Edizione

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

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Projects and Publishing Director
Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacineditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacineditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Office: 050 3130224 • Mail: lcastelli@pacineditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa



www.facebook.com/pacini medicina

www.pacini medicina.it

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

Vaccinazioni/Paziente Diabetico Adulto

Perché vaccinare il paziente diabetico contro l'influenza?

A. Sessa, A. Rossi, G. Medea 3

Consensus Statement Intersocietaria

Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto..... 6

Scienze "Omiche"

La proteomica: la storia della cellula raccontata dai biomarker

M. Collotta..... 7

Farmaci di Automedicazione

Effetti economici dello switch da farmaco con obbligo di prescrizione a farmaco da banco

M. Otto, C. Jommi 10

Integratori Alimentari

Integratori alimentari: il mercato e il consiglio del medico

A cura di FederSalus 18

Il Parere dello Specialista: Depressione Maggiore

Diagnosi e trattamento della depressione maggiore: strumenti valutativi e nuove opzioni terapeutiche per il medico di medicina generale

A. Cuomo, A. Fagiolini **video** 21

Il Parere dello Specialista: Iperuricemia

Verso un approccio terapeutico più razionale al trattamento dell'iperuricemia associata a gotta

G. Medea, M. Rossini 27

Il Parere dello Specialista: Immunoterapia

Tossicità da immunoterapia e gestione degli eventi avversi immuno-relati: il medico di medicina generale incontra l'oncologo

F. Bertolini **video** 32

Il Parere dello Specialista: Dolore Neuropatico/Mixed Pain

L'impiego di L-acetil-carnitina nel dolore neuropatico e nel mixed pain

A. Magni, D. Fornasari, S. Jann 36

Il Parere dello Specialista: Disfagia

Il problema disfagia nelle cure primarie

Terza parte. La disfagia orofaringea: il trattamento multidisciplinare

S. Riso, E. Ubaldi 42

Il Parere dello Specialista: Vaccinazione Antipneumococcica

Nuove opportunità per la prevenzione vaccinale delle malattie da Streptococcus pneumoniae nell'adulto e nell'anziano

S. Tafuri 47

Prevenzione cardiovascolare

Position Paper SIMG-FADOI-AMD

video

Inserti Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

**Rivista Società Italiana
di Medicina Generale**

Scarica l'App



Perché vaccinare il paziente diabetico contro l'influenza?

Aurelio Sessa, Alessandro Rossi, Gerardo Medea

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

Premessa

Negli ultimi decenni il diabete mellito sta assumendo un importante significato in termini di sanità pubblica ¹. In Italia la prevalenza del diabete secondo l'ultimo report di HealthSearch è del 7,3% ² e la forma di tipo 2 è quella maggiormente rappresentata. I pazienti con diabete presentano un rischio maggiore rispetto agli individui sani per ricoveri ospedalieri e per decessi come complicanze da influenza ³. La vaccinazione antinfluenzale nei confronti dei pazienti diabetici è universalmente raccomandata dall'OMS, dall'ECDC, dal Ministero della Salute e dalle Associazioni dei Pazienti Diabetici. Nonostante l'ampio consenso sulla sua utilità, la copertura vaccinale è al di sotto dei livelli desiderabili con un calo negli ultimi anni specialmente dopo la pandemia H1N1 ⁴. In Europa sono pochi i Paesi che raggiungono il livello desiderabile di copertura del 75% ⁵.

Con questo articolo gli Autori desiderano fornire una serie di evidenze tratte dalla letteratura al fine di aumentare la sensibilizzazione dei medici stessi nei confronti dei pazienti diabetici, specialmente sotto i 65 anni, alla pratica vaccinale per la prevenzione dell'influenza.

Determinanti

Uno dei fattori determinanti la copertura vaccinale è l'età. È noto che la popolazione anziana è più confidente alla pratica vaccinale antinfluenzale e per i pazienti diabetici sembra sia più l'età, che non il fatto stesso di essere diabetici, a portarli alla vaccinazione. Uno studio svolto in Spagna la frequenza della vaccinazione antinfluenzale passa dal 37,8% nei pazienti diabetici tra i 25 e 49 anni fino al 75,2% nei pazienti tra i 70 e

79 anni di età ⁶. Un'analisi interna delle cartelle cliniche degli Autori di questo articolo, conferma che i diabetici di età inferiore ai 65 anni si vaccinano con una frequenza che varia dall'8 al 15%, mentre chi ha un'età superiore ai 65 anni dal 60 all'86%, anche se questo dato può essere in parte falsato da un bias di registrazione legato a fattori indipendenti dal medico di medicina generale (MMG), quali la vaccinazione effettuata sul posto di lavoro. I risultati di un modello di analisi multivariata, che pone come crinale l'età di 60 anni, indica che le persone sopra questa età si vaccinano 2,5 volte di più delle persone sotto i 60 anni dimostrando che le strategie età-correlate sono più efficienti delle strategie correlate con condizioni ad alto rischio ⁷. Anche le patologie croniche respiratorie sono un elemento predittivo favorevole alla vaccinazione nei pazienti diabetici ⁴. Una possibile spiegazione può essere il fatto che le comorbidity in sé sono elementi che portano il paziente a frequentare più spesso gli ambulatori dei MMG e quindi avere maggiori possibilità di ricevere informazioni aggiuntive dal medico e dal personale di studio e quindi di potersi vaccinare ⁸. Per ogni accesso dal medico di famiglia aumenta ogni volta del 5% la probabilità di ottenere poi la vaccinazione ⁹. Anche quando il personale di studio (infermiere e/o segretarie) si pone come fonte informativa questo comporta un aumento del tasso di vaccinazione fino a 14 volte ¹⁰. Anche chi già si è sottoposto in precedenza a una vaccinazione antinfluenzale tende poi a mantenere questo comportamento negli anni successivi ¹¹.

Tra i fattori che invece contribuiscono a una minor copertura vaccinale nei pazienti diabetici c'è la bassa percezione che l'influenza sia una malattia importante specialmente delle categorie a rischio di sviluppare com-

plicanze. Molto spesso il cittadino comune confonde l'influenza con le altre infezioni causate dai molteplici virus respiratori ma che hanno un basso rischio di complicanze. Un altro elemento da considerare è il fatto che i pazienti possano temere eventi avversi legati alla vaccinazione stessa. Si suggerisce che c'è ancora molto da investire in termini comunicativi sia nella popolazione in generale che nei confronti dei pazienti diabetici in particolare ¹².

Box. Determinanti influenti sulla vaccinazione antinfluenzale nei pazienti diabetici.

Determinanti positivi

Età
Malattie respiratorie croniche
Comorbidity
Maggior frequenza di accesso negli ambulatori
Precedente vaccinazione antinfluenzale

Determinanti negativi

Influenza considerata come malattia banale
Bassa percezione delle possibili complicanze
Scarsa comunicazione tra i pazienti diabetici
Paura di reazioni avverse da vaccino

Come migliorare la copertura vaccinale?

Fra le strategie per aumentare la copertura vaccinale nei pazienti ad alto rischio reperibili in letteratura ci sono le seguenti opzioni ¹³:

- pubblicizzazione della vaccinazione attraverso i mass-media;
- informare gli operatori sanitari, i pazienti affetti da diabete e i loro familiari sui rischi dell'influenza e sulle strategie preventive;

- allargare gli accessi ai servizi sanitari;
- usare degli *alert* informatici sulle cartelle dei MMG;
- incentivi economici per i medici.

Tutte queste condizioni sono presenti sul nostro territorio nazionale ma nonostante tutto i livelli raccomandati da parte del Ministero della Salute non sono raggiunti ancor più nelle cosiddette categorie a rischio età-indipendenti.

L'offerta vaccinale in setting molteplici è una realtà ormai consolidata per una vaccinazione che riconosce tipicamente una stagionalità e che, per necessità, si posiziona nel mese di novembre con possibile coda nel mese di dicembre. La maggior parte delle vaccinazioni antinfluenzali sul nostro territorio vengono eseguite negli studi dei MMG e secondariamente negli ambulatori vaccinali dei presidi territoriali delle Aziende Sanitarie Locali. Un'ulteriore offerta potrebbe essere data nelle sedi delle Continuità Assistenziali (ex Guardia Medica) o nelle farmacie riconosciute come presidi del Sistema Sanitario Nazionale. L'occasione potrebbe essere utile anche per promuovere le altre vaccinazioni raccomandate nell'adulto quali l'antipneumococcica e l'anti herpes zoster.

Si dibatte anche sulla opportunità degli incentivi economici per i vaccinatori. *Review* sistematiche e metanalisi suggeriscono che gli incentivi economici sono efficaci nel migliorare la copertura vaccinale¹⁴. Un'analisi del database di 15 *general practice* in Scozia confrontando le coperture vaccinali della stagione 2006-2007 con quelle del 2003-2004, la copertura nei pazienti diabetici di età inferiore ai 65 anni è aumentata dal 59,7 al 67,3% mentre rimane invariata negli over 65 (86%, dato già di per se lusinghiero)¹⁵. D'altro canto vi sono posizioni che mettono in dubbio il sistema del *pay for performance* sull'attività vaccinale e se questo sistema possa contribuire a ridurre le disuguaglianze di salute¹⁶.

Dati di efficacia nei diabetici (compresi i pazienti in età lavorativa)

Uno studio di popolazione condotto su quasi 19 mila adulti statunitensi dal 1988 al 1994 nell'ambito del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)¹⁷ ha confrontato coorti di popolazioni con

meno di 10 anni e con più di 10 anni dalla diagnosi di diabete (la prevalenza di diabete era del 7%) e livelli di emoglobina glicata minori del 6,5% e valori maggiori valutando anche le possibili co-variabili sociodemografiche (età, sesso e razza). Lo studio ha dimostrato che la mortalità associata a influenza e altre forme respiratorie raddoppia nei pazienti con livelli di emoglobina glicata superiore a 6,5% rispetto a chi ne ha 5,2% confermando un altro studio pubblicato nel 2008¹⁸. In un altro studio invece la durata del diabete sembra non influire sugli stessi rischi anche se altri studi hanno dimostrato un rischio raddoppiato di ospedalizzazione o morte conseguenti a polmonite nei pazienti diabetici¹⁹. Un altro importante studio, che ha analizzato il più importante database inglese (*Clinical Practice Research Datalink*) dove sono stati presi in esame quasi 125 mila pazienti diabetici seguiti per sette stagioni influenzali. Dopo aver aggiustato tutti i fattori confondenti i risultati sono a favore della vaccinazione antinfluenzale. Chi si era vaccinato ha ridotto del 30% i ricoveri ospedalieri per *stroke*, del 22% per scompenso cardiaco e del 15% per influenza o polmonite secondaria a influenza così come la mortalità per tutte le cause (-24%). Un ampio studio di coorte ha dimostrato una riduzione del 12% del tasso di ospedalizzazione negli anziani vaccinati rispetto al gruppo non vaccinato²⁰. Non così è stato invece per ricovero per infarto del miocardio²¹.

Uno studio prospettico condotto sempre su pazienti diabetici in età lavorativa ha dimostrato che il rischio di sviluppare una influenza si riduce del 24% nei pazienti vaccinati²². La vaccinazione antinfluenzale riduce l'ospedalizzazione nella misura del 79% nei pazienti diabetici in età lavorativa durante due stagioni influenzali²³. In uno studio caso-controllo durante le stagioni influenzali dal 2000 al 2008 la vaccinazione antinfluenzale ha ridotto del 43% l'ospedalizzazione e del 28% la mortalità per qualsiasi causa nei diabetici in età lavorativa²⁴.

Perché ci sono più complicanze infettive e vascolari nei diabetici

La maggior mortalità conseguente alla polmonite associata all'influenza sembra sia dovuto a un carico incrementale sulle

comorbidità cardiovascolari e renali²⁵ e sia il risultato del diabete stesso su una serie di funzioni immunitarie che vanno dalla chemiotassi alle risposte umorali²⁶. Uno studio *in vitro* su monociti e neutrofilii di sangue periferico in soggetti diabetici e non diabetici, ha dimostrato che la responsività mitogena degli stessi diminuisce con l'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di glucosio²⁷. Alterazioni della funzionalità respiratoria dovute a cambiamenti funzionali e strutturali associati al diabete possono alterare i meccanismi di clearance microbica e aumentare il rischio di infezioni polmonari²⁸.

Una recente review pubblicata su *Vaccine*²⁹ ribadisce il fatto che la stessa infezione da *influenzavirus* porta a lesioni micro e macrovascolari e a cambiamenti pro-coagulativi³⁰ su un terreno micro- e macrovasculopatico e infiammatorio cronico tipico della malattia diabetica. Ciò spiega l'amplificazione e il maggior tasso di complicanze e mortalità nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici³¹.

Conclusioni

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a tutti i pazienti con diabete mellito. Universalmente il tasso di copertura vaccinale è al di sotto del 75% con varianti dipendenti dal Paese di riferimento, fasce di età considerate e sistemi sanitari in essere. Dati provenienti dalle analisi della annualità considerate riferiscono una copertura negli USA che varia dal 50 al 62%, ma solo un 10% in Polonia, 40% in Germania, 66% in Spagna fino al 70% in Olanda³². La paura di possibili reazioni avverse oppure credere di non appartenere alle categorie a rischio sono tra le ragioni principali della mancata vaccinazione dei pazienti diabetici. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del vaccino antinfluenzale negli adulti e negli anziani con diabete mellito.

I frequenti contatti che i pazienti diabetici hanno con i loro medici in occasione anche di attività strutturate, come ad esempio la presa in carico della cronicità, possono promuovere e rendere efficace gli interventi come la terapia ipolipemizzante, antiaggregante.

Bibliografia

¹ International Diabete Federation. *IDF Diabetes Atlas*. www.diabetesatlas.org.

- ² www.healthsearch.it/X_Report_HS.pdf.
- ³ Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, et al. *Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-hispanic black and white US adults*. Am J Public Health 1999;89:1715-21.
- ⁴ Achtymichuk KA, Johnson JA, Al Sayah F, et al. *Characteristics on health behaviour of diabetic patients receiving influenza vaccination*. Vaccine 2015; 33:3549-55.
- ⁵ EU. *Council of the European Union. Council recommendations of 22 december 2009 on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU)*. Off J Eur Union 2009;348:71e2.
- ⁶ Jimenez-Trujillo I, López-de Andrés A, Hernández-Barrera V, et al. *Influenza vaccination coverage rates among diabetes sufferers, predictors of adherence and time trends from 2003 to 2010 in Spain*. Hum Vaccin Immunother 2013;9:1326-32.
- ⁷ Jimenez-Garcia R, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera, et al. *Effectiveness of age-based strategies to increase influenza vaccination coverage among high risk subjects in Madrid (Spain)*. Vaccine 2011;29:2840-5.
- ⁸ Jimenez-Garcia R, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, et al. *Comparison of self-report influenza vaccination coverage with data from a population based computerized vaccination registry and factors associated with discordance*. Vaccine 2014;32:4386-92.
- ⁹ Jiménez-García R, Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, et al. *Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake and perceptions. Results of the MADABETES cohort a 7 years follow up study*. Vaccine 2017;35:101-8.
- ¹⁰ Lewis-Palmar H, McCann R. *Achieving national influenza vaccine targets – an investigation of the factors affecting influenza vaccine uptake in older people and people with diabetes*. Commun Dis Public Health 2002;5:1189-26.
- ¹¹ Jimenez-Trujillo I, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, et al. *Predictors of adherence to multiple clinical preventive recommendations among adults with diabetes in Spain*. PLoS ONE 2015; 10:e0131844.
- ¹² Bodeker B, Remschmidt C, Schmich P, et al. *Why are older adults and individuals with underlying chronic diseases in Germany not vaccinated against flu? BMC Public Health 2015;15:618*.
- ¹³ Jacob V, Chattopadhyay SK, Hopkins DP, et al. *Increasing coverage of appropriate vaccinations: a community guide systematic economic review*. Am J Prev Med 2016;50:797-808.
- ¹⁴ Lau D, Hu J, Majumdar SR, et al. *Interventions to improve influenza and pneumococcal vaccination rates among community-dwelling adults: a systematic review and meta-analysis*. Ann Fam Med 2012;10:538-46.
- ¹⁵ Norbury M, Fawkes N, Guthrie B. *Impact of the GP contract on inequalities associated with influenza immunization: a retrospective population-database analysis*. Br J Gen Pract 2011;61:e379-85.
- ¹⁶ Wharam JF, Paasche-Orlow MK, Farber NJ, et al. *High quality care and ethical pay-for-performance: a society of general internal medicine policy analysis*. J Gen Intern Med 2009; 24: 854-9.
- ¹⁷ Breitling LP. *Evidence of non-linearity in the association of glycemic control with influenza/pneumonia mortality: a study of 19000 adults from US general population*. Diabetes Metab Res Rev 2016;32:111-20.
- ¹⁸ Kornun JB, Thomsen RW, Riis A, et al. *Diabetes, glycemic control and risk of hospitalization with pneumonia*. Diabetes Care 2008;31:1541-5.
- ¹⁹ Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. *Patients diagnosed with diabetes are at increased risk of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis and pneumonia but not lung cancer*. Diabetes Care 2010;33:55-60.
- ²⁰ Heyman AD et al. *Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes*. Diabetes Care 2004;27:2581-4.
- ²¹ Vamos EP, Shapiro Y, Chodick G, et al. *Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes*. Can Med Assoc J 2016;188:e342-51.
- ²² Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. *Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis*. BMC Med 2015;13:53.
- ²³ Colquhoun AJ et al. *Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admission in people with diabetes*. Epidemiol Infect 1997;119:335-41.
- ²⁴ Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. *Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study*. Thorax 2013;68:658-63.
- ²⁵ Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, et al. *The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicenter cohort studies*. Thorax 2010;65:870-7.
- ²⁶ Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, et al. *The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:379-88.
- ²⁷ Doaud AK, Tayyar MA, Fouda IM, et al. *Effects of diabetes mellitus vs in vitro hyperglycemia on select immune cell functions*. J Immunotoxicol 2009;6:36-41.
- ²⁸ Gupta S, Koirala J, Khardori R, et al. *Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia*. Inf Dis Clin North Am 2007;21:617-38.
- ²⁹ Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. *Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review*. Vaccine 2017;35:5095-101.
- ³⁰ Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. *Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding*. J Med Virol 2012;84:1680-96.
- ³¹ Knapp S. *Diabetes and infection: is there a link? A mini-review*. Gerontol 2013;59:99-104.
- ³² ECDC. *Seasonal influenza vaccination in Europe – Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU member States for the 2012-13 influenza season. (Ed reports, ET 2015)*.

Consensus Statement Intersocietaria

Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto

Promuovere attivamente le vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale nazionale approvato dal Ministero della Salute rientra negli obblighi deontologici di ogni medico.

Queste raccomandazioni prevedono:

- La sistematica offerta della vaccinazione antinfluenzale al paziente diabetico da parte del medico di medicina generale, congiuntamente, anche in occasione dell'annuale campagna di vaccinazione antinfluenzale, laddove possibile e disponibile, se ultrasessantacinquenne, all'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica.
- Il sistematico *counseling* a opera del medico di medicina generale nei confronti del paziente diabetico relativamente alla vaccinazione antinfluenzale e anti-pneumococcica, unitamente, in ogni occasione, al controllo della
- La sistematica valutazione, da parte del diabetologo, in sede di anamnesi, e segnalazione in cartella, dello stato vaccinale del paziente diabetico in merito alle seguenti vaccinazioni:
 - antinfluenzale;
 - anti-pneumococcica;
 - anti-difterite-tetano-pertosse (dTp);
 - anti-Herpes Zoster;
 - anti-meningococcica (diabete mellito tipo 1).
- Il sistematico *counseling* vaccinale ed inserimento, da parte del diabetologo, nella documentazione fornita al paziente, al termine della visita diabetologica

copertura antitetanica, con informazioni e consigli sulla vaccinazione anti-Herpes Zoster. Inoltre, verifica nel soggetto (adulto) con diabete mellito tipo 1 della copertura vaccinale anti-meningococcica.

o alla dimissione ospedaliera (e segnalazione in cartella clinica), se il paziente risulta idoneo, della raccomandazione a eseguire le seguenti vaccinazioni presso il medico di medicina generale o il servizio vaccinale di riferimento:

- antinfluenzale;
- anti-pneumococcica;
- anti-dTp;
- anti-Herpes Zoster;
- anti-meningococcica (diabete mellito tipo 1).

Partecipazione periodica del diabetologo a momenti/incontri formativi, organizzati dalle Società Scientifiche, inerenti la tematica delle vaccinazioni nel paziente diabetico adulto, al fine di incrementare consapevolezza e conoscenza del diabetologo in tale ambito.

ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI (AMD)
FEDERAZIONE ITALIANA MEDICI DI MEDICINA GENERALE (FIMMG)
SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA (SID)
SOCIETÀ ITALIANA IGIENE, MEDICINA PREVENTIVA E SANITÀ PUBBLICA (SITI)
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE (SIMG)

* Circolare Ministero della Salute, 9 marzo 2017. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale.

La proteomica: la storia della cellula raccontata dai *biomarker*

Martina Collotta

Candiolo Cancer Institute - FPO, Torino

Nei numeri precedenti abbiamo percorso i primi due step del dogma centrale della biologia molecolare su scala omica, dal DNA, all'RNA, alle proteine, parlando di genomica e trascrittomica. In questo numero parleremo della proteomica, ovvero dello studio su larga scala delle proteine. Passeremo in rassegna la storia della proteomica e, facendo memoria di quanto avviene nei processi di sintesi e modificazione post-traduzionale delle proteine, analizzeremo i metodi che permettono lo studio del proteoma umano. Vedremo, infine, quali sono le applicazioni utili alla clinica, soffermandoci, in particolare, sui *biomarker* proteici.

Proteomica: definizione e breve storia

La *proteomica* consiste nello studio su larga scala delle proteine (Fig. 1). Così come è possibile studiare a livello "omico", globale, l'insieme dei geni della cellula e dei suoi trascritti, allo stesso modo è possibile studiare la totalità delle proteine da essa sintetizzate, sia per finalità strutturali che funzionali.

Il termine proteomica fu coniato nel 1997 in analogia con il termine genomica, di cui mantiene il suffisso. La storia della proteomica, in realtà, inizia qualche anno prima, nel 1994, quando Marc Wilkins, dottorando della Macquarie University, parlò per la prima volta di *proteoma*, ovvero dell'insieme delle proteine di una data cellula; per la precisione, di una data cellula, di uno *specifico* tessuto e in uno *specifico* organismo.

Questa puntualizzazione potrebbe sembrare superflua, ma è in realtà fondamentale. Facendo memoria di quanto detto parlando sia di epigenomica che di trascrittomica, è

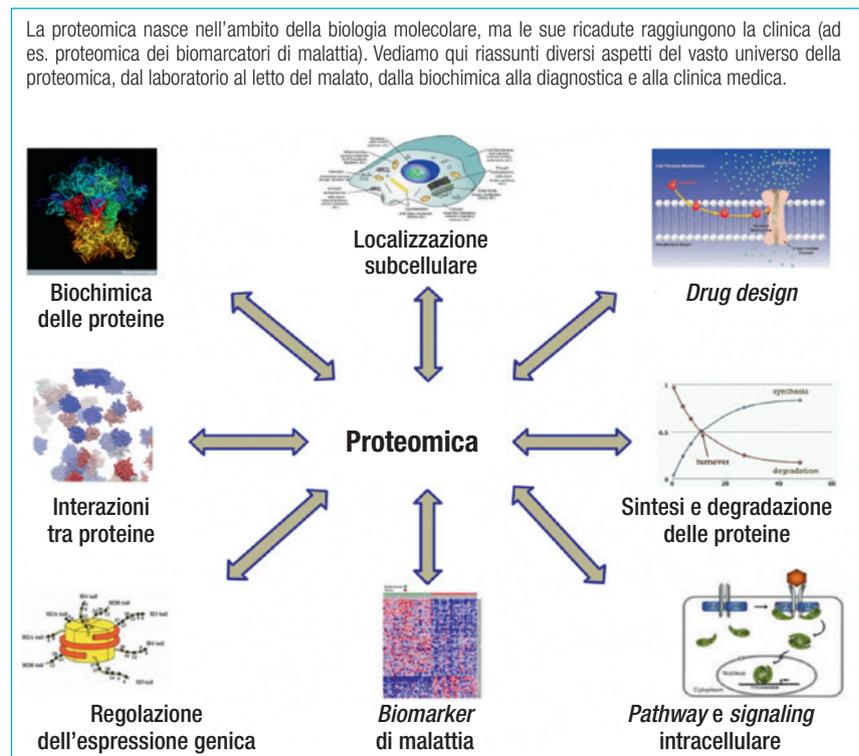
stata sottolineata più volte la differenza a livello di espressione genica tra i diversi tipi cellulari e, addirittura, dello stesso tipo cellulare in differenti momenti della vita dell'organismo. Questo, di conseguenza, significa sintesi di differenti proteine, a seconda delle diverse necessità della cellula, in risposta a stimoli interni ed esterni.

Quando parliamo di proteoma, inoltre, dovremmo precisare che con tale termine si intende l'insieme delle proteine cellulari non solo così come vengono prodotte, ma anche nelle loro *modifiche post-traduzionali*, importanti per il loro significato funzionale. Si stima che il *proteoma umano* contenga

20000-25000 proteine non ridondanti, ma se consideriamo gli eventi di *splicing* alternativo dei trascritti, la proteolisi e le modificazioni post-traduzionali, il numero salirebbe addirittura a qualche milione.

Gli studi di proteomica possono avere diversi obiettivi, al di là della "semplice" caratterizzazione di quali proteine vengono sintetizzate e in quale quantità. La proteomica si occupa anche di analizzare i movimenti di proteine tra i vari compartimenti intracellulari, il loro coinvolgimento nei *pathway* metabolici, le interazioni reciproche. Questo ultimo punto rientra in quella che viene chiamata *interattomica*.

FIGURA 1.
L'universo della proteomica.



La proteomica nasce nell'ambito della biologia molecolare, ma le sue ricadute raggiungono la clinica (ad es. proteomica dei biomarcatori di malattia). Vediamo qui riassunti diversi aspetti del vasto universo della proteomica, dal laboratorio al letto del malato, dalla biochimica alla diagnostica e alla clinica medica.

Non bastava la trascrittomica?

Abbiamo accennato alla complicazione aggiunta che trascrittomica e proteomica presentano, rispetto alla genomica: il *genoma* di un organismo è lo stesso in tutte le cellule, mentre il *trascrittoma* e il *proteoma*, dipendenti dalla variazione dell'espressione genica, non lo sono.

Quali sono le proteine che sono espresse in tutte le cellule, indipendentemente dal tipo di tessuto e dalla fase del ciclo cellulare o dall'età dell'organismo? Qual è la costante? In passato, si è tentato di dare risposta a questa domanda attraverso l'analisi degli RNA messaggeri (mRNA), ma si è visto che i risultati non correlavano con il contenuto proteico. Sappiamo ora, infatti, che non tutti i mRNA, sebbene trascritti, vengono tradotti in proteine, e che la quantità di proteina sintetizzata a partire dalla traduzione di un mRNA, varia in base al trascritto stesso. Non ultime, la *degradazione proteica* e le *modificazioni post-traduzionali*, hanno un impatto quantitativo sul *pool* proteico intracellulare.

La trascrittomica, dunque, da sola non può confermare la presenza di una certa proteina e, ancor meno, è in grado di predirne la quantità prodotta. Solo la proteomica può rispondere a questa domanda fornendo misure dirette.

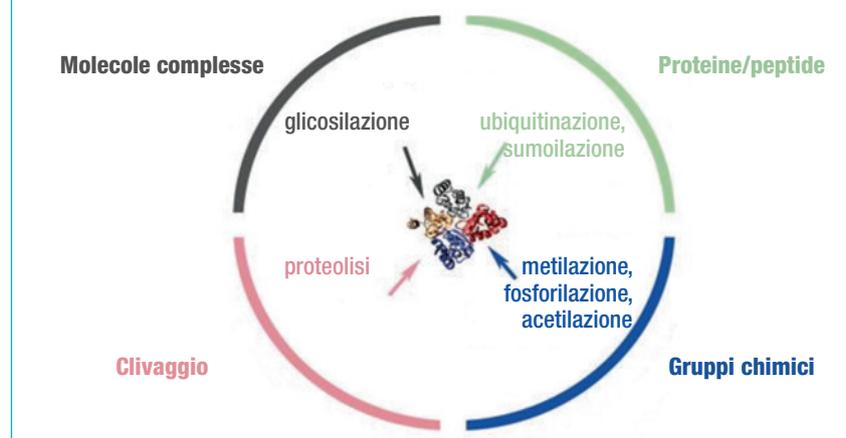
Le modificazioni post-traduzionali

Parlando di proteoma, abbiamo sottolineato come il termine faccia riferimento alle proteine della cellula, dopo i processi di *sintesi* e di *modifica*. Tali modifiche sono di tipo chimico e avvengono dopo il processo di traduzione dell'mRNA; esse vengono pertanto definite *modifiche post-traduzionali* (Fig. 2). La loro importanza risiede nel loro significato funzionale.

Ad esempio, la *fosforilazione*, forse la più nota di tali modifiche, è coinvolta nella funzionalità di molte classi di enzimi e nei processi di trasmissione del segnale (*signaling*), permettendo ad una proteina di diventare il target di legame di altre proteine in grado di riconoscerne il dominio fosforilato. Proprio per la sua importanza funzionale, la fosforilazione è stata oggetto di numerosi studi di proteomica (*fosfoproteomica*) volti ad individuare i *pathway* di *signaling* intracellulare

FIGURA 2.
Modificazioni post-traduzionali.

Vengono qui rappresentate, schematicamente, quattro grandi classi di modificazioni post-traduzionali delle proteine. Come visto, esse non solo hanno un significato funzionale, ma la loro identificazione potrebbe avere interessanti applicazioni nella diagnostica (es. glicosilazione delle proteine in cellule tumorali).



attivi in una data cellula in date condizioni.

Altre modificazioni che possiamo ricordare sono l'*ubiquitinazione*, la *metilazione*, la *glicosilazione*, l'*ossidazione*, la *nitrosilazione* e molte altre. Sottolineiamo, inoltre, che una singola proteina può andare incontro a una o più di queste modificazioni, spesso secondo delle precise successioni e combinazioni di modifiche.

È interessante sottolineare come la presenza di una determinata tipologia di modificazioni post-traduzionali, possa rivestire un significato clinico. Nelle cellule tumorali, ad esempio, la velocità di glicosilazione delle proteine è aumentata, risultando in un maggior numero di peptidi che presentano tale modifica post-traduzionale, diventando pertanto possibili *biomarker*, con evidenti ricadute nella diagnostica oncologica.

Metodi per lo studio del proteoma

I due principali metodi utilizzati in proteomica, sono gli *immunoassay* (saggi con utilizzo di anticorpi) e la *spettrometria di massa*. Negli *immunoassay* vengono utilizzati anticorpi in grado di riconoscere specifiche proteine. Gli anticorpi vengono disegnati "su misura" e possono avere specificità per determinate modifiche post-traduzionali (es. anticorpi in grado di riconoscere proteine fosforilate).

Sebbene i metodi basati sull'utilizzo di anticorpi siano molto comuni, essi, ovvia-

mente, non sono applicabili quando non esiste un anticorpo specifico, né sono in grado di determinare la sequenza di una proteina o di un peptide. Il *throughput*, che potremmo grossolanamente tradurre come "resa quantitativa", è inoltre inferiore negli *immunoassay* rispetto agli altri metodi. Il più utilizzato dei metodi non basati su anticorpi è la *spettrometria di massa*, utilizzata in combinazione con tecniche di separazione come la *cromatografia*, e che permette di identificare peptidi noti e non noti.

Esistono infine *tecniche ibride* in cui ad una prima fase di purificazione basata sull'utilizzo di anticorpi, segue un'analisi effettuata tramite spettrometria di massa che permette identificazione e quantificazione delle proteine. Attualmente, inoltre, la *proteomica comparativa*, similmente alla genomica comparativa, identifica proteine presenti in un dato organismo, sulla base della loro similarità con quelle presenti in organismi differenti.

Così come in trascrittomica, anche in proteomica si utilizzano dei *microarray* per identificare molte proteine in un solo esperimento. In questo caso, invece del filamento complementare, ancorato all'array troviamo l'anticorpo specifico per una data proteina. Se, invece, lo scopo è studiare l'interazione tra proteina e proteina, o tra proteina e DNA, l'array ospiterà differenti peptidi. Da sottolineare, tuttavia, che da un punto di vista esecutivo, lavorare con le proteine è più complesso rispetto a lavorare con gli oli-

gonucleotidi. Un'applicazione tecnicamente più fattibile dei *microarray* di proteine, sembra piuttosto essere quella di utilizzarli per immobilizzare il set di proteine cellulari in una determinata fase (di malattia), per poi confrontarla con un analogo set raccolto in un momento successivo e, da qui, condurre analisi (tecnica *reverse-phased protein microarrays*).

I dati sul proteoma richiedono, infine, un'elaborazione *bioinformatica* che permette, per esempio, di ipotizzare la struttura 3D della proteina, oppure di identificare il gene da cui è stato trascritto e poi tradotto il mRNA, individuando varianti di *splicing* e le successive modifiche post-traduzionali. L'analisi dell'espressione differenziale delle proteine, infine, richiede un supporto computazionale che solo la bioinformatica è in grado di dare.

Le applicazioni

La proteomica riveste una notevole importanza funzionale nell'identificazione di possibili *biomarker* a partire dall'analisi delle proteine presenti nei fluidi corporei, in alcuni casi attivamente secrete dalle cellule affette da una patologia (*secretoma*). Allo stesso modo permette di identificare antigeni batterici verso cui è rivolta la risposta immune e marker immunostochimici associabili a neoplasie.

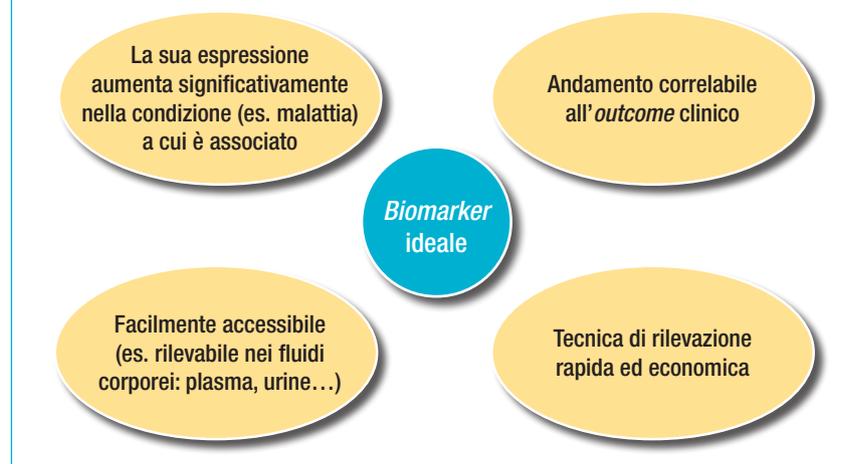
Le cellule tumorali, infatti, producono proteine modificate o proteine che, in condizioni normali, non sarebbero prodotte da quel tipo cellulare, in quel quantitativo e in quella determinata fase dello sviluppo e che, per tanto, possono diventare utili *biomarker* (Fig. 3).

Nell'illustrare i metodi per lo studio del proteoma, abbiamo parlato degli *immunoassay*. L'utilizzo di anticorpi risulta molto efficace quando le tecniche di proteomica vengono sfruttate ai fini della diagnosi precoce. I *biomarker* di malattia, infatti, possono essere presenti in quantità molto limitata, tale che solo la sensibilità dei saggi con anticorpi può essere in grado di rilevarla. Un ulteriore progresso in questa direzione, è avvenuto con l'utilizzo di tecniche digitali di *immunoassay*, accrescendo ulteriormente la sensibilità della tecnica.

L'interesse della ricerca può essere, inoltre, quello di valutare l'*espressione differenzia-*

FIGURA 3.
Il biomarker ideale.

Nello schema vediamo riassunte le caratteristiche di un *biomarker* ideale. È la proteomica, in molti casi, a permettere l'identificazione di possibili *biomarker* e a fornire gli strumenti per la loro analisi quantitativa.



le di determinate proteine in due tipi cellulari diversi o nello stesso tipo cellulare in differenti condizioni, non solo normale vs patologico, ma anche in differenti tappe dello sviluppo o in seguito a stimoli esterni o interni che alterano i *pathway* di *signaling* intracellulare.

Un'altra importante applicazione della proteomica è quella del *drug design*, ovvero della progettazione razionale di farmaci per il trattamento delle più svariate patologie. Lo studio delle proteine associate ad una malattia permette di farne dei target per nuovi farmaci. Questo potrebbe essere ulteriormente implementato da uno studio individuale del proteoma, per giungere allo sviluppo di farmaci personalizzati.

Proteomica del plasma umano

Abbiamo sottolineato l'importanza della proteomica nell'identificazione e nella misura di possibili *biomarker* di malattia. Dove misurare tali *biomarker*? Come trasformare le conquiste del laboratorio in un'applicazione alla portata della clinica?

Il *sangue* contiene informazioni circa lo stato fisiologico di tutti i tessuti e presenta il grande vantaggio, dal punto di vista della pratica clinica, di essere accessibile. Lo studio del proteoma presente nel *plasma*

umano è uno dei più interessanti ambiti di applicazione della proteomica, ma, allo stesso tempo, rappresenta una sfida. Non solo esso contiene ormoni, citochine, immunoglobuline, proteine della cascata coagulatoria o legate ai processi infettivi, ma contiene anche proteine rilasciate nel sangue dai più diversi tessuti dell'organismo attraversati dal torrente circolatorio. Uno degli ostacoli più grandi allo studio del proteoma del plasma umano, sembra essere quello della variabilità nella concentrazione delle diverse proteine (pensiamo all'abbondanza dell'albumina e alla bassissima concentrazione in cui sono invece presenti le citochine). Le proteine non differiscono solo quantitativamente, ma anche per emivita, avendo tempi di turnover differenti.

Bibliografia di riferimento

Liebler DC. *Introduction to proteomics: tools for the new biology*. Totowa, NJ: Humana Press 2002.

Naven T, Westermeier R. *Proteomics in practice: a laboratory manual of proteome analysis*. Weinheim: Wiley-VCH 2002.

Twyman RM. *Principles of proteomics (advanced text series)*. Oxford, UK: BIOS Scientific Publishers 2004.

Wilkins MR, Williams KL. *Proteome research: new frontiers in functional genomics (principles and practice)*. Berlin: Springer 1997.

Effetti economici dello *switch* da farmaco con obbligo di prescrizione a farmaco da banco*

Monica Otto¹, Claudio Jommi²

¹ Dipartimento di Scienze Sociali e Politiche, Università Bocconi e Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), SDA Bocconi; ² Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale e Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), SDA Bocconi

Premessa e obiettivo dell'analisi

L'impatto dello *switch* regolatorio da farmaco con obbligo di prescrizione (P) a farmaco senza obbligo di prescrizione (SOP) è oggetto di diverse riflessioni di letteratura, con un *focus* su aderenza al trattamento, appropriatezza d'uso e gestione del paziente da parte dei professionisti sanitari¹⁻³.

Le analisi di impatto economico sono invece piuttosto limitate. Lo *switch* dovrebbe generare: i) un risparmio per il pagatore pubblico e un aumento della spesa per farmaci a carico dei pazienti, in quanto è generalmente associato al *delisting* dei farmaci interessati; ii) una riduzione dei costi associati alle visite del medico di medicina generale (MMG), necessarie per la prescrizione dei farmaci; iii) una riduzione del tempo, con relativo valore economico, dedicato dai pazienti a tali visite. La letteratura sugli effetti economici dello *switch* è limitata a specifiche classi terapeutiche⁴⁻⁷ o, se riferita a più farmaci^{8,9}, presenta alcune limitazioni. In tali studi, infatti, il rationale della scelta delle classi terapeutiche oggetto di potenziale *switch* non viene specificato, le stime sul numero di visite evitate sono approssimative e, in genere, non si adotta un approccio dinamico che tenga conto di possibili effetti dello *switch* sulle strategie di prezzo da

parte delle imprese, con conseguenze sui consumi. Laddove tali elementi sono stati introdotti, sono stati analizzati solo gli effetti statici sulla spesa per farmaci¹⁰.

Il presente paper intende superare i *gap* di letteratura e fornire una stima il più possibile robusta per l'Italia sui potenziali effetti economici di uno *switch* da farmaco P (farmaci rimborsabili o non rimborsabili dal SSN, ovvero classificati, rispettivamente in Fascia A e C) a farmaco da banco (*Over The Counter*, OTC), assumendo una prospettiva sociale (prospettiva del SSN e dei pazienti) e adottando un approccio dinamico, ovvero considerando gli effetti di possibili cambiamenti nel prezzo e nei consumi dei prodotti interessati. Lo studio si riferisce all'anno 2015. Sono stati stimati anche gli effetti di uno *switch* da farmaco SP (farmaco SOP non pubblicizzabile, classificati anch'essi in Fascia C) a farmaco OTC (C-bis). Si osserva però che la Sentenza del Consiglio di Stato 2217/2017 ha previsto che anche i farmaci SP possano essere pubblicizzati e, quindi, l'unica differenza attuale tra farmaco SP e OTC è la possibilità di esporre in libero accesso i farmaci OTC.

Metodo di analisi

La valutazione degli effetti di potenziali *switch* è stata condotta in cinque fasi, sulla base dei dati disponibili per il 2015.

Il primo è rappresentato dall'individuazione dei prodotti (principi attivi/confezioni) oggetto di potenziale *switch*. Nello specifico, sono state considerate tutte le confezioni/farmaci attualmente classificati in P in Italia e che in almeno uno dei principali Paesi Europei (Francia, Gran Bretagna, Germania e Spagna) sono invece classificati come farmaci OTC, sulla base di quanto specificato nel Database AESGP (*Association of the European Self-Medication Industry*) contenente l'elenco dei farmaci di automedicazione (www.aesgp.eu; data ultimo accesso dicembre 2016). È stato definito un *ranking* di priorità dello *switch*, alto, medio e basso a seconda che la classificazione come farmaco di automedicazione sia presente, rispettivamente, in almeno tre, due e uno dei principali Paesi Europei. Sono state escluse dal possibile *switch* tutte le confezioni di farmaci iniettabili, non essendo prevista la possibilità che siano classificate come farmaci SOP. La Tabella I elenca i farmaci per i quali (almeno per una confezione) è prevista la possibilità di *switch*, per livello di priorità e classificazione in Italia al momento della conduzione del presente studio (2016).

Nella seconda fase si è effettuata una prima elaborazione dell'impatto sulla spesa per farmaci senza considerare gli effetti di variazione dei prezzi e dei consumi conseguenti allo *switch* (modello statico). Per i farmaci non rimborsabili, in un modello

* Il presente articolo riporta la sintesi in lingua italiana dello studio "*The economic impact of a switch from prescription-only to non-prescription drugs in Italy*" di Monica Otto, Dipartimento di Scienze Sociali, Università Bocconi e Politiche e Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), SDA Bocconi; Carla Pillarella, Federchimica Assosalute; Claudio Jommi, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale e Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), SDA Bocconi (Otto MH, Pillarella C, Jommi C. *The Economic Impact of a Switch From Prescription-Only to Non-prescription Drugs in Italy*. Front Pharmacol 2018;9:1069).

TABELLA I.

Elenco dei farmaci per i quali almeno una confezione è potenzialmente oggetto di switch per livello di priorità.

Molecola	Da Fascia A			Da Fascia C (P)			Da Fascia C (SP)
	Alta	Media	Bassa	Alta	Media	Bassa	
Acetilcisteina				X			X
Almotriptan			X				
Azelastina				X			X
Azitromicina			X			X	
Benzidamina							X
Benzil Benzoato				X			
Budesonide (nasale)			X				
Clorfeniramina				X			
Cincocaina				X			X
Codeina		X			X		
Acido cromoglicico				X			X
Cipropeptadina				X			
Diosmina					X		X
Ebastina			X			X	
Econazolo				X			X
Emedastina							X
Epinastina							X
Erdosteina						X	
Famotidina	X						
Fenticonazolo				X			X
Flavoxato Cloridrato					X		
Fluconazolo			X			X	X
Flunisolide (nasale)			X			X	
Fluticasone		X			X		
Acido folico	X			X			X
Glucosamina				X			
Idroxizina						X	
Imecromone							X
Indometacina			X			X	
Ferro	X			X			X
Isoconazolo				X			X
Ketoprofene			X			X	
Ketotifene							X
Levonorgestrel			X	X			

(continua)

TABELLA I (segue).

Elenco dei farmaci per i quali almeno una confezione è potenzialmente oggetto di switch per livello di priorità.

Molecola	Da Fascia A			Da Fascia C (P)			Da Fascia C (SP)
	Alta	Media	Bassa	Alta	Media	Bassa	
Lidocaina	x			x			x
Loratadina	x			x			x
Macrogol				x			x
Mebendazolo			x				
Mebeverina						x	
Metronidazolo							x
Miconazolo	x			x			x
Minoxidil				x			x
Nitroglicerina		x			x		
Nizatidina			x				
Oxatomide							x
Polimixlina B						x	x
Prilocaina					x		
Prometazina	x			x			
Propantilene				x			
Pirantel	x						
Rabeprazolo			x				
Racecadotril				x			
Argento colloidale				x			x
Simvastatina			x				
Sucralfato			x				
Sulfacetamide							x

Fonte: nostra elaborazione su dati AESGP (ultima data di accesso dicembre 2016).

statico, non si ha alcuna variazione della spesa a carico del paziente. La spesa in prezzi al pubblico per i farmaci rimborsabili (Fascia A) è sostenuta in parte dal SSN (70,4% nel 2015) e in parte dal paziente, in forma di compartecipazione alla spesa su ricette rimborsate (12,4%) o di acquisti con ricetta non coperta dal SSN (11,6%), cui si aggiunge uno sconto obbligatorio a carico della filiera (5,6% della spesa lorda)¹¹. A seguito dello *switch*, la spesa per farmaci è invece integralmente coperta dal paziente, compreso lo sconto a carico delle farmacie. Nel terzo step si è valorizzato economi-

camente il tempo dedicato dal MMG alla prescrizione di un farmaco, prescrizione che verrebbe meno in caso di *switch*. Tale stima si è basata: i) sul numero di confezioni potenzialmente oggetto di *switch*; ii) sul numero di prescrizioni effettive a carico del SSN; iii) sul numero di confezioni prescritte per ricetta; iv) sul numero annuo di visite dei MMG per paziente riferibili a ricette non ripetibili (le ricette ripetibili riducono l'interazione con il medico prescrittore); v) su una stima di letteratura del costo medio per visita. Le fonti informative dei dati e le elaborazioni sono specificate in Tabella II.

Il valore economico (costo-opportunità) del tempo dedicato dal paziente alla visita del MMG è stato calcolato sulla base: i) dell'ipotesi di un tempo dedicato per visita tra due ore e mezza giornata, considerando il tempo di accesso allo studio, il tempo di attesa e il tempo di rientro; ii) del conseguente calcolo del tempo complessivamente evitato per visite; iii) del reddito medio dei lavoratori dipendenti (perdita effettiva di produttività) e dei pensionati (costo-opportunità del tempo dedicato alla visita). Poiché le analisi economiche (analisi di costo-efficacia; analisi di impatto sulla spesa;

TABELLA II.

La valutazione dell'impatto economico dello switch (esclusi i farmaci).

Variabile		Valore	Anno	Fonte / Commenti
1	Confezioni farmaci rimborsati (milioni)	1.133	2015	Osmed, 2016
1 bis	Confezioni farmaci rimborsabili acquistati privatamente (milioni)	225		
1 ter	Confezioni farmaci in Fascia C (milioni)	248		
2	Ricette farmaci rimborsabili (milioni)	596		
2 bis=1 bis/3	Ricette farmaci rimborsabili acquistate privatamente (milioni)	118		Ipotesi che il numero di confezioni per ricetta sia identico ai farmaci coperti dal SSN
2 ter=1 ter/3	Ricette farmaci in Fascia C (milioni)	131		
3=1/2	Confezioni per ricetta	1,90		
4=confezioni candidate a switch/3	Ricette evitate (milioni)	63,40		Le confezioni di farmaci soggette a prescrizione candidate a switch sono riportate nel testo e sono pari a 120,5 milioni
5	Numero medio di visite per anno per MMG	9,60	2014	Health Search, 2016
6	Popolazione > 14 anni	52.383.692	2016 (1 gennaio)	Istat (www.istat.it; ultimo accesso novembre 2016)
7=5*6	Visite annue MMG	502.883.443		
8=7/1	Ricette per visita per MMG	1,68		
9=[(4/8)*0,94*0,9+(4/8)*(0,06)]	Visite evitate MMG (milioni)	34,20		Il 94% delle confezioni potenzialmente oggetto di switch sono soggette a ricetta ripetibili. Si è stimato una riduzione del 10% delle visite.
9 bis	Valore economico visite evitate (milioni euro)	706,20		Dati di letteratura (11,26 Euro secondo Lucioni <i>et al.</i> , 2005; 12 Euro, secondo Garattini <i>et al.</i> , 2003). Applicando il tasso di inflazione tali valori corrispondono a 20,66 Euro, valore che attualmente corrisponde alla tariffa nazionale per visite ambulatoriali
10	Popolazione adulta < 65 anni	39.740.275	2016 (1 gennaio)	Istat (www.istat.it; ultimo accesso novembre 2016)
11=10/6	Popolazione adulta < 65 anni (%)	76%		
12	Popolazione > 65 anni	12.643.417	2016 (1 gennaio)	Istat (www.istat.it; ultimo accesso novembre 2016)
13=12/6	Popolazione > 65 anni (%)	24%		
14	Giorni spesi per visita per paziente	0,25-0,5		Nostre ipotesi
15	Reddito medio netto lavoratori dipendenti annuo (euro)	33.516	2014	Istat (www.istat.it; ultimo accesso luglio 2017)
16=15/365	Reddito medio netto lavoratori dipendenti die (euro)	92		
17=9*11*14*16	Valore economico tempo perso per visite lavoratori (milioni euro)	595,33-1.190,65		

(continua)

TABELLA II (segue).

La valutazione dell'impatto economico dello switch (esclusi i farmaci).

Variabile	Valore	Anno	Fonte / Commenti	
18	Reddito medio netto pensionati annuo (euro)	24.257	2014	Istat (www.istat.it; ultimo accesso luglio 2017)
19=18/365	Reddito medio netto pensionati die (euro)	66		
20=9*13*14*19	Valore economico tempo perso per visite pensionati (milioni euro)	137,08-274,16		
21=17+20	Valore economico tempo perso per visite lavoratori dipendenti e pensionati (milioni euro)	732,41-1.464,81		

Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, et al. *Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO*. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* 2003;4:109-14.
 Health Search. *IX Report Health Search*. Istituto di Ricerca della SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie) 2016.
 Lucioni C, Mazzi S, Rossi C. *Proton pump inhibitors in acute treatment of reflux oesophagitis. A cost-effectiveness analysis*. *Clinical Drug Investigation* 2005;25:325-36.

analisi di costo di patologia) che adottano la prospettiva sociale includono solo i costi collegati alla perdita di produttività dei lavoratori, abbiamo costruito due scenari, uno che include il costo-opportunità anche dei pensionati e uno che considera solo il costo di produttività persa dei lavoratori.

Il modello statico è stato infine integrato con una valutazione dei possibili effetti sul prezzo e sui consumi. In particolare: i) in caso di *switch* da Fascia A a OTC si è supposto un incremento di prezzo dal 10 al 30%. La valutazione degli effetti sui consumi si è basata su una stima dell'elasticità della domanda di OTC a variazioni dei prezzi effettuata su dati di mercato 2015. L'elasticità è pari a 0,38 (a un aumento del 10% dei prezzi segue una riduzione dei consumi del 3,8%). L'aumento dei prezzi genera quindi un aumento della spesa, in quanto non compensato dalla contrazione dei consumi; ii) in caso di *switch* da Fascia C (farmaci P e farmaci SP) si è ipotizzato un aumento di consumi del 10% per i farmaci SP (che passando a OTC sono liberamente accessibili al punto vendita) e dal 10 al 30% per i farmaci P (per i quali si aggiunge anche la possibilità di promozione al pubblico e la vendita al di fuori del canale farmacia).

Sono stati quindi costruiti tre scenari:

- scenario statico (nessun effetto su prezzi e consumi);
- scenario moderatamente dinamico (aumento del 10% dei prezzi per i farmaci riclassificati da Fascia A e aumento del consumo del 10% per i farmaci

riclassificati OTC da Fascia C (con e senza obbligo di prescrizione);

- scenario fortemente dinamico (aumento del 30% dei prezzi per i farmaci riclassificati da Fascia A, aumento del 10% dei consumi per i farmaci riclassificati da Fascia C e con obbligo di prescrizione e aumento del consumo del 30% per i farmaci riclassificati da SP a OTC).

Risultati

Le analisi qui riportate si riferiscono a tutti i prodotti potenzialmente soggetti a *switch*, distinguendo tra i tre scenari sopra identificati e fornendo stime che includono ed escludono il costo-opportunità del tempo dedicato alle visite dai pensionati e che variano in funzione delle due ipotesi di tempo complessivamente perso per una visita dai pazienti (2 ore/mezza giornata).

Il bacino potenziale di *switch* rappresentava nel 2015 il 10,5% del mercato totale *retail* per i farmaci [(dispensati da farmacie, parafarmacie e Grande Distribuzione Organizzata (GDO)] (9,7% della spesa per farmaci in Fascia A, 10,4% dei farmaci P in Fascia C, 25% dei farmaci SP), per un numero complessivo di 133,6 milioni di confezioni (di cui 120,5 milioni per farmaci soggetti a prescrizione) e un valore totale di 1,7 miliardi di euro. La Figura 1 illustra le categorie anatomiche maggiormente interessate, con riferimento a Fascia A (farmaci cardiovascolari e per l'apparato respiratorio sono i più coinvolti, con livello di priorità rispettivamente medio-alto e basso) e C

(diverse categorie coinvolte e con livello di priorità medio-alto).

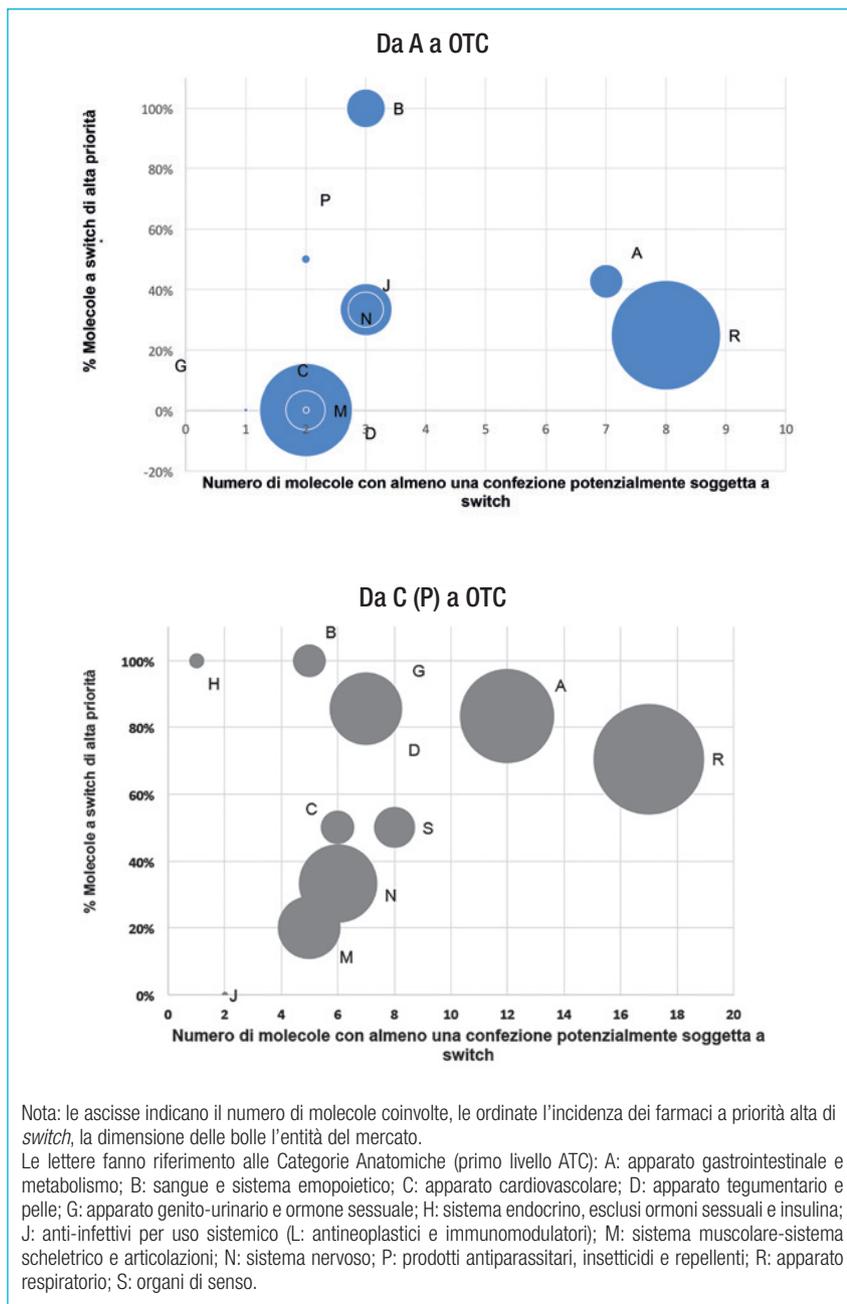
Il numero di visite evitabili è pari 34 milioni cui corrisponde un valore economico del tempo dedicato dai MMG di 706 milioni di euro. L'effetto sui pazienti delle visite evitate è pari, nell'ipotesi più elevata, a 1,12 miliardi di euro generati dalla mancata perdita di produttività dei lavoratori e di 274 milioni di euro espressivi del costo-opportunità del tempo dedicato alle visite dai pensionati.

La Tabella III illustra gli effetti combinati degli *switch* sulla spesa farmaceutica e sulla riduzione delle visite presso i MMG nei diversi scenari e nella prospettiva del SSN, dei pazienti e della società nel suo complesso.

Nello scenario statico la spesa per farmaci a carico del SSN si riduce di 844 milioni di euro, generati per il 50% circa dallo *switch* per farmaci a medio-alta priorità e per il 50% da farmaci a bassa priorità. La spesa per i pazienti aumenta invece di 916 milioni di euro, che corrispondono ai risparmi del SSN con l'aggiunta dello sconto farmacie, non più applicato, in quanto i farmaci non sono più in Fascia A. L'incremento della spesa farmaceutica a carico dei pazienti è però compensato dagli effetti delle visite evitate: tale compensazione è totale nell'ipotesi di massima riduzione del valore economico delle visite (mezza giornata dedicata per visita e inclusione del costo-opportunità del tempo dedicato alle visite da parte dei pensionati) con un risparmio di circa 548 milioni di euro; l'effetto economico netto sarebbe ancora positivo (aumento della

FIGURA 1.

Le categorie di farmaci potenzialmente oggetto di switch.



spesa) se a tutte le visite venisse applicato un tempo di due ore e se venissero esclusi dal conteggio i pensionati (321 milioni di euro). L'inclusione del valore economico del tempo dedicato alle visite dal MMG aumenta la riduzione dei costi a carico del SSN a 1,55 miliardi di euro. Nella prospettiva sociale (SSN + pazienti) la contrazione dei costi sarebbe compresa tra 2,1 miliardi di euro e 1,2 miliardi di euro.

Il passaggio dallo scenario statico a quelli dinamici non ha alcun impatto sulla spesa a carico del SSN, mentre produce un incremento della spesa a carico dei pazienti, per effetto dell'aumento dei consumi per i farmaci non rimborsabili e dei prezzi per i farmaci rimborsabili precedentemente allo switch (aumento dei prezzi che è solo parzialmente compensato dalla riduzione dei consumi, essendo la domanda poco elasti-

ca). Nella situazione a variazione maggiore di consumi e prezzi (scenario fortemente dinamico), i pazienti avrebbero un aumento dei costi massimo di 512 milioni e una riduzione di 358 milioni, a seconda delle ipotesi introdotte. Per la società nel suo complesso il risparmio varierebbe tra 1 e 1,9 miliardi di euro.

Discussione e conclusioni

La nostra analisi evidenzia come lo switch di farmaci classificati in Fascia A e in gran parte rimborsati dal SSN in Italia e come OTC in almeno uno dei principali Paesi europei avrebbe generato nel 2015 un risparmio sulla spesa per farmaci di 844 milioni di euro, pari al 9,8% della spesa farmaceutica convenzionata (farmaci rimborsati dal SSN e acquistati e dispensati dalle farmacie aperte al pubblico) e al 4,3% della spesa farmaceutica pubblica, comprendendo anche i farmaci acquistati dalla aziende sanitarie ¹². Il 50% di questo risparmio sarebbe stato generato da farmaci ad alta/media priorità di switch, ovvero classificati come OTC in almeno due tra i principali Paesi europei. A fronte di tale risparmio, vi sarebbe un aumento della spesa per farmaci a carico dei pazienti di circa 916 milioni di euro, corrispondenti a un valore di 17,5 euro procapite. Considerando che nel 2017 la spesa per farmaci di automedicazione (OTC) è stata pari a 29,5 euro, un tale aumento di spesa allineerebbe l'Italia alla media europea (49,1 euro), mantenendola comunque ben al sotto della spesa complessiva procapite per farmaci senza obbligo di prescrizione (39,8 euro in Italia contro una media di 66,8 Euro a livello europeo e valori ancor superiori per Francia, Germania e Regno Unito) ¹³. Per quanto oggi i tetti sulla spesa farmaceutica pubblica siano gestiti di fatto a silos e non sia possibile compensare gli sfondamenti sul tetto per i farmaci acquistati da aziende sanitarie con gli avanzi sul tetto per la convenzionata ¹⁴, se questo potesse avvenire l'avanzo sul tetto di spesa per la convenzionata nel 2017 potrebbe aumentare con lo switch da 473 milioni a 1,3 miliardi circa con una quasi completa compensazione dello sfondamento del tetto sugli acquisti (1,6 miliardi circa).

Un secondo importante effetto per il SSN è la riduzione del tempo dedicato dai MMG

TABELLA III.

L'impatto economico dello switch nei tre scenari.

		Scenario statico			Scenario moderatamente dinamico			Scenario fortemente dinamico		
		SSN (a)	Pazienti (b)	Società (a+b)	SSN (a)	Pazienti (b)	Società (a+b)	SSN (a)	Pazienti (b)	Società (a+b)
Milioni euro										
Δ spesa per farmaci		-843,8	916,4	72,7	-843,8	961,6	117,9	-843,8	1.106,9	263,2
Δ costo opportunità SSN per visite evitate		-706,2	-	-706,2	-706,2	-	-706,2	-706,2	-	-706,2
Δ Valore economico lavoratori per visite MMG	min	-	-595,3	-595,3	-	-595,3	-595,3	-	-595,3	-595,3
	max		-1.190,7	-1.190,7		-1.190,7	-1.190,7			
Δ Valore economico pensionati per visite MMG	min	-	-137,1	-137,1	-	-137,1	-137,1	-	-137,1	-137,1
	max		-274,2	-274,2		-274,2	-274,2			
Totale	min	-1.550,0	184,0	-1.366,0	-1.550,0	229,2	-1.320,8	-1.550,0	374,5	-1.175,5
	max		-548,4	-2.098,4		-503,2	-2.053,2		-357,9	-1.907,9
Totale (solo valore economico lavoratori)	min	-	321,1	-1.228,9	-	366,3	-1.183,7	-	511,6	-1.038,4
	max		-274,2	-1.824,2		-229,0	-1.779,0		-83,7	-1.633,7
Procapite (euro)										
Δ spesa per farmaci		-16,11	17,49	1,39	-16,11	18,36	2,25	-16,11	21,13	5,02
Δ costo opportunità SSN per visite evitate		-13,48	-	-13,48	-13,48	-	-13,48	-13,48	-	-13,48
Δ Valore economico lavoratori per visite MMG	min	-	-11,36	-11,36	-	-11,36	-11,36	-	-11,36	-11,36
	max		-22,73	-22,73		-22,73	-22,73			
Δ Valore economico pensionati per visite MMG	min	-	-2,62	-2,62	-	-2,62	-2,62	-	-2,62	-2,62
	max		-5,23	-5,23		-5,23	-5,23			
Totale	min	-29,59	3,51	-26,08	-29,59	4,38	-25,21	-29,59	7,15	-22,44
	max		-10,47	-40,06		-9,6	-39,19		-6,83	-36,42
Totale (solo valore economico lavoratori)	min	-	6,13	-23,46	-	7	-22,59	-	9,77	-19,82
	max		-5,24	-34,83		-4,37	-33,96		-1,6	-31,19

alla prescrizione di farmaci per patologie minori. Questo non comporta un risparmio diretto in quanto i MMG sono remunerati sulla base del criterio capitaro corretto e non a tariffa per visita erogata. Ma potrebbe avere importanti effetti nella redistribuzione del tempo del medico su patologie più rilevanti, con effetti indiretti sulla gestione di pazienti cronici e pluri-patologici, che sono oggetto di particolare attenzione¹⁵. Anche i pazienti possono beneficiare del minor tempo dedicato alle visite in termini di man-

cata perdita di ore di lavoro e di disponibilità di più tempo libero.

L'effetto complessivo a livello sociale sarebbe una riduzione dei costi compresi tra 1 e 2,1 miliardi di euro.

Per quanto lo studio abbia affrontato diverse limitazioni di analisi condotte in altri paesi sul tema, rimangono alcuni elementi critici. In primo luogo, pur avendo fornito un razionale alla scelta dei prodotti potenzialmente assoggettabili a *switch* e usato un metodo rigoroso per la stima delle visite evitate,

l'analisi poggia su alcune ipotesi che non hanno a oggi un riscontro empirico diretto, come la durata effettiva del tempo medio dedicato dai pazienti alle visite dei MMG, gli effetti dello *switch* sui prezzi e la riduzione delle visite in caso di ricette ripetibili. Il modello dinamico si basa poi su una stima dell'elasticità della domanda al prezzo dei farmaci OTC e non sugli effetti (non noti per i dati disponibili) di precedenti *switch*. Inoltre, non avendo a disposizione dati specifici per farmaco, se non quelli di mercato,

si sono usati valori medi di mercato: questo è avvenuto, ad esempio, per l'incidenza delle compartecipazioni alla spesa e degli acquisti privati di farmaci rimborsabili sulla spesa per farmaci di Fascia A acquistati in farmacia.

Lo *switch* a OTC di farmaci rimborsabili e quindi il loro *delisting* può comportare uno spostamento della prescrizione a favore di farmaci oggetto di rimborso per lo stesso *target* terapeutico. Questo può ridurre il risparmio per il SSN e, in parallelo, l'incremento di spesa privata. L'intercambiabilità tra farmaci OTC e altri farmaci è stata analizzata in altri studi che si sono però focalizzati su altre classi terapeutiche¹⁶.

Non è poi noto del tutto quale sia l'effetto dello *switch* sui pazienti. Da una parte, essendo i medicinali non più prescrivibili, i pazienti dovrebbero prestare più attenzione alla sintomatologia/alla patologia e a un utilizzo appropriato del farmaco¹⁷. Dall'altra, essendo i farmaci di libero accesso, si potrebbe generare nel breve periodo un incremento dei consumi non rispondente a un effettivo bisogno, per quanto, generalmente, l'acquisto di un farmaco senza obbligo di prescrizione – autorizzato per un utilizzo autonomo – risponde alla presenza di una determinata sintomatologia. In questo senso sarebbero fondamentali il ruolo del medico nell'accompagnare il paziente verso una gestione appropriata del proprio disturbo o condizione patologica e del farmacista nel gestire la relazione con il paziente e nell'indirizzarlo nel modo corretto.

Nonostante tali limiti, lo studio fornisce una stima più robusta e completa di altre analisi dell'effetto in Italia di un eventuale *switch* regolatorio da farmaco con obbligo di prescrizione a farmaco OTC, offre spunti

di interesse per una gestione graduale di tale *switch* e suggerisce un ulteriore tassello per la razionalizzazione della spesa per farmaci che potrebbero essere utile nel prossimo futuro.

Ringraziamenti

Per la realizzazione della ricerca cui si riferisce il presente articolo il Cergas Bocconi ha ricevuto un grant incondizionato da Federchimica Assosalute. Si ringrazia Patrizio Armeni (Cergas) per il supporto dato nell'analisi dei dati.

Bibliografia

- 1 Andrade SE, Gurwitz JH, Fish LS. *The effect of an Rx-to-OTC switch on medication prescribing patterns and utilization of physician services: the case of H2-receptor antagonists*. *Med Care* 1999;37:424-30.
- 2 Brass EP, Lofstedt R, Renn O. *Improving the decision-making process for nonprescription drugs: a framework for benefit-risk assessment*. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:791-803.
- 3 Vamvakopoulos JE, Kountouri M, Marshall T, et al. *Lifestyle or life-saving medicines? A primary healthcare professional and consumer opinion survey on over-the-counter statins*. *Ann Pharmacother* 2008;42:413-20.
- 4 Ravis SM, Eaglstein WH. *Topical hydrocortisone from prescription to over-the-counter sale: a past controversy: a cautionary tale*. *Arch Dermatol* 2007;143:413-5.
- 5 Sullivan PW, Nair KV, Patel BV. *The effect of the Rx-to-OTC switch of loratadine and changes in prescription drug benefits on utilization and cost of therapy*. *Am J Manag Care* 2005;11:374-82.
- 6 Temin P. *Costs and benefits in switching from Rx to OTC*. *J Health Econ* 1983;2:187-205.
- 7 Temin P. *Realized benefits from switching drugs*. *J Law Econ* 1992;35:351-69.
- 8 Maniadakis N. *The economic value of moving medicines from prescription to non-prescription status: Case Study Greece*. 51st AESGP Annual Meeting, 26-28 May 2015.

tion status: Case Study Greece. 51st AESGP Annual Meeting, 26-28 May 2015.

- 9 Pellisé L, Serra M. *The economic impact of a hypothetical Rx-To-OTC switch in Spain*. 18th ISPOR Annual Meeting, 7-11 novembre 2015. https://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdffiles/EA3.pdf (ultima data di accesso, maggio 2018).
- 10 Jommi C, Otto M. *Simulazione dell'impatto dello switch da farmaci etici e SP a OTC*. In: Assosalute, *Numeri e indici dell'automedicazione - 2013*. <http://assosalute.federchimica.it/homepage-anifa/pubblicazioni/numeri-e-indici.aspx> (ultimo accesso settembre 2018).
- 11 Osservatorio Farmaci. *Report annuale - 2015*. CERGAS Bocconi 2016.
- 12 Osservatorio sull'Impegno dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia - 2015*. Osmed 2016.
- 13 Assosalute. *Numeri e indici dell'automedicazione - 2018*. <http://assosalute.federchimica.it/homepage-anifa/pubblicazioni/numeri-e-indici.aspx> (ultimo accesso settembre 2018).
- 14 Agenzia Italiana del Farmaco. *Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale. Gennaio-Dicembre 2017 (Primo rilascio)*. AIFA 2018. www.aifa.gov.it (ultima data di accesso settembre 2018).
- 15 Ministero della Salute. *Piano Nazionale della Cronicità - 2017*. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf (ultimo accesso settembre 2018).
- 16 Jommi C. *Trend 2001-2017 del mercato europeo dei farmaci senza obbligo di prescrizione e prospettive future*. In: Assosalute. *Numeri e indici dell'automedicazione - 2018*. <http://assosalute.federchimica.it/homepage-anifa/pubblicazioni/numeri-e-indici.aspx> (ultimo accesso settembre 2018).
- 17 Creyer EH, Hrsistodoulakis I, Cole CA. *Changing a drug from Rx to OTC status: the consumer behavior and public policy implications of switch drugs*. *Journal of Product and Brand Management* 2001;10:52-64.

Integratori alimentari: il mercato e il consiglio del medico

a cura di FederSalus



Pdf integrale
Position Paper
Integrazione Alimentare

bit.ly/positionpaper_integrazionealimentare



Il mercato degli integratori alimentari è cresciuto negli ultimi anni raggiungendo, a fine 2017, un valore prossimo ai 3 miliardi¹ di euro per un totale di 212 milioni di confezioni vendute, con una crescita a valore 5,9%. La crescita è continuata anche nel primo semestre del 2018 con un trend positivo a valore del 4% rispetto allo stesso semestre dell'anno precedente, raggiungendo circa 1,6 miliardi di euro (Fig. 1). A fine 2017 il 91,2% del valore totale del

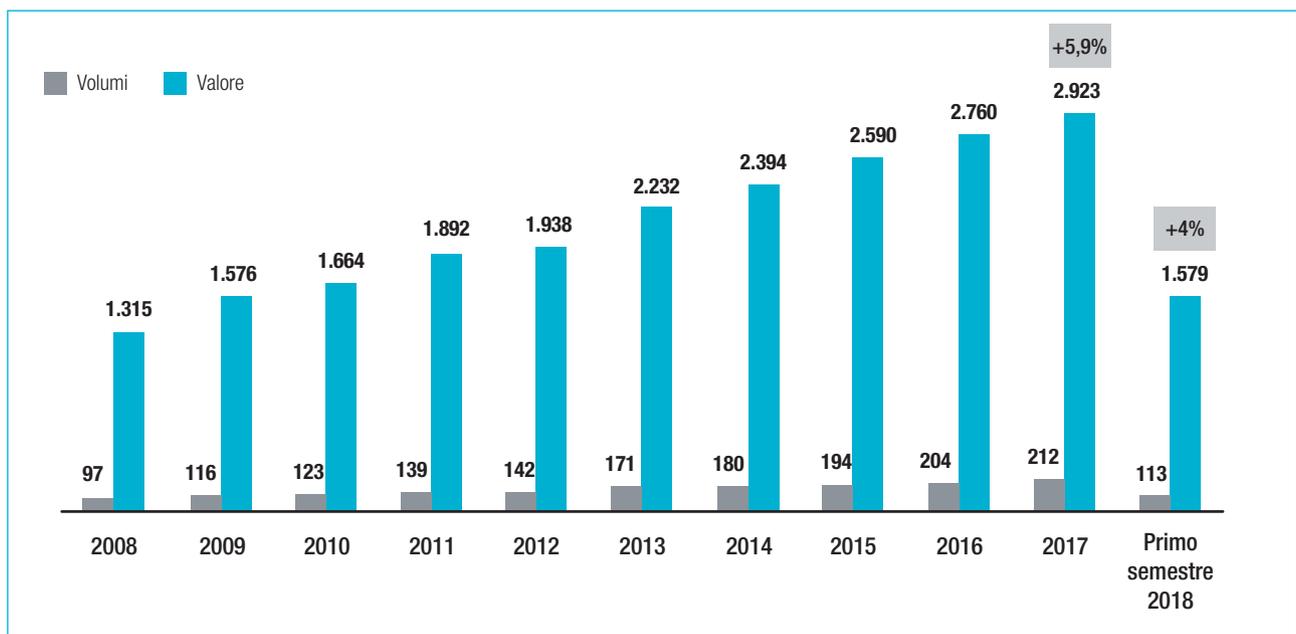
mercato degli integratori viene generato in farmacia dove gli integratori alimentari rappresentano la seconda categoria per ricavi dopo il farmaco etico. Il restante 8,8% delle vendite è realizzato nella grande distribuzione organizzata, inclusi i corner pharma all'interno di ipermercati e supermercati. In farmacia, dopo la più tradizionale area delle vitamine e minerali si evidenziano ambiti d'impiego più specifici: ad esempio l'ambito del benessere intestinale,

cardiovascolare e muscolo-scheletrico (Fig. 2).

L'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media della popolazione, la crescente attenzione posta alla prevenzione e quindi al benessere derivante da stili di vita e alimentari corretti, insieme allo sviluppo delle moderne tecnologie alimentari, hanno promosso l'interesse verso gli integratori alimentari e stimolato la ricerca in quest'area.

FIGURA 1.

Andamento del mercato (Fonte: elaborazioni dati Nielsen Scantrack Totale Farmacia, Parafarmacia e GDO per il periodo 2008-2012 e dati New Line Ricerche di Mercato e IRI, Farmacia e GDO, inclusi i corner pharma all'interno di ipermercati e supermercati per il periodo 2013-2017).



¹ Nella visione del mercato a fine 2017 sono considerate le vendite in farmacia e GDO. Non sono invece considerate le vendite delle erboristerie, delle parafarmacie e le vendite online.

FIGURA 2.

Le principali aree di integratori alimentari in farmacia (Fonte: elaborazioni dati New Line Ricerche di mercato, canale farmacia MAT DICEMBRE 2017).

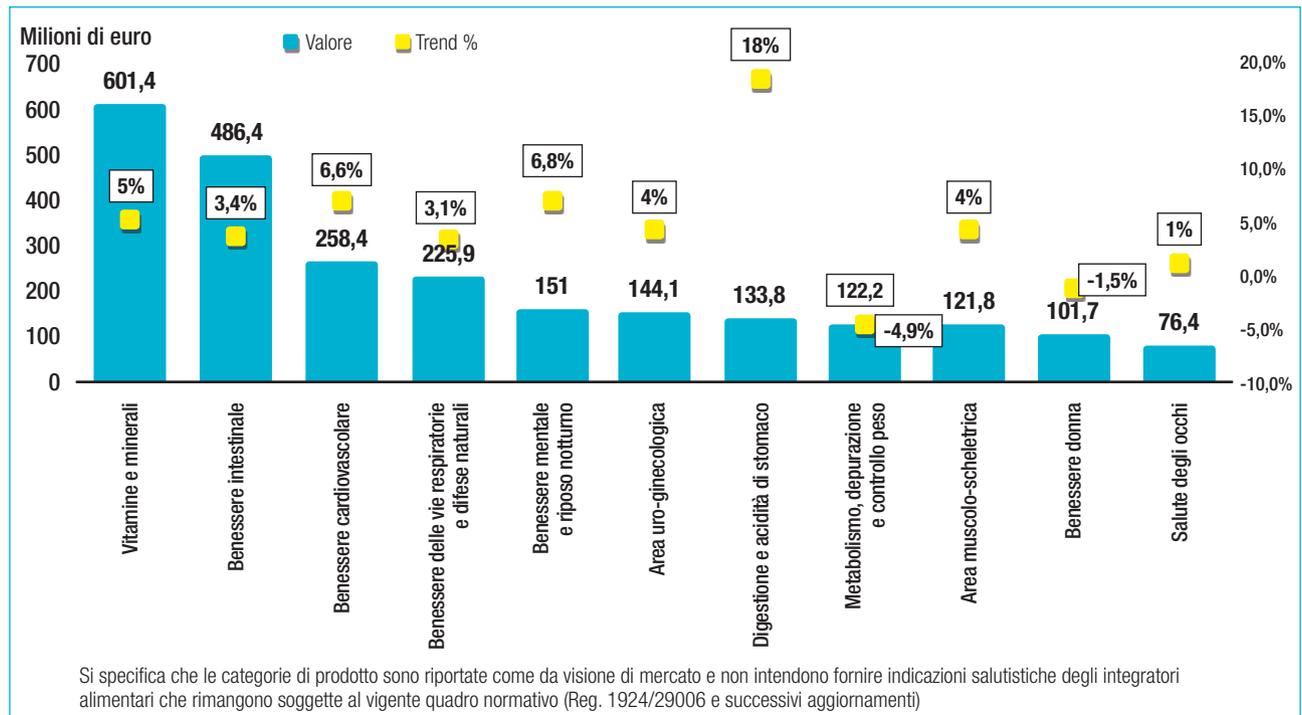
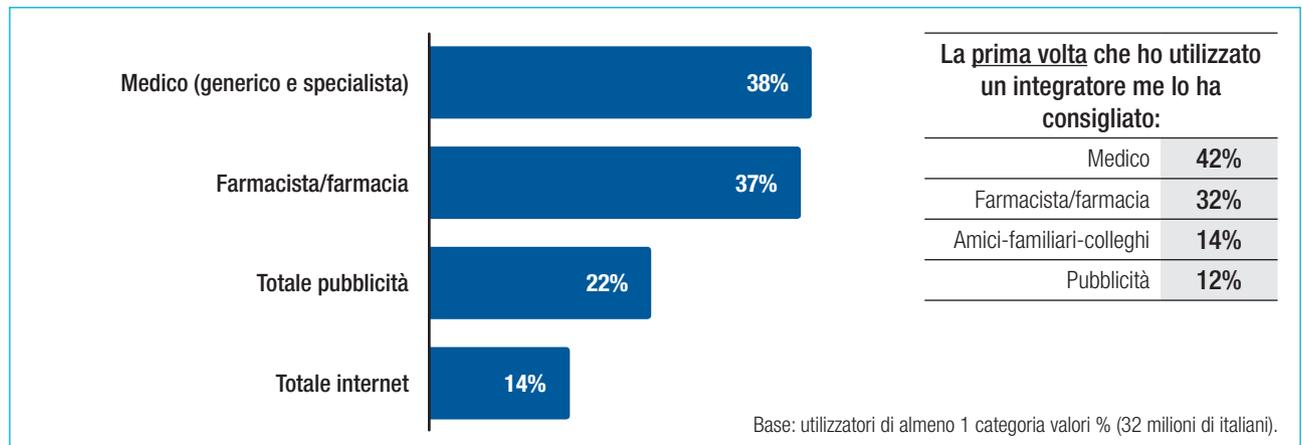


FIGURA 3.

Le figure di riferimento per il consumatore (possibili più risposte) (Fonte: elaborazioni FederSalus da GfK Food Supplements Monitor 2017).



In risposta al bisogno di promuovere il benessere e prevenire piccoli problemi di salute si è iniziato sempre più ad adottare comportamenti e stili di vita salutari (attenzione all'alimentazione, movimento) e a utilizzare gli integratori alimentari. In base a recenti rilevazioni², il 65% della popolazione adulta, 32 milioni di italiani, ha utilizzato un integratore,

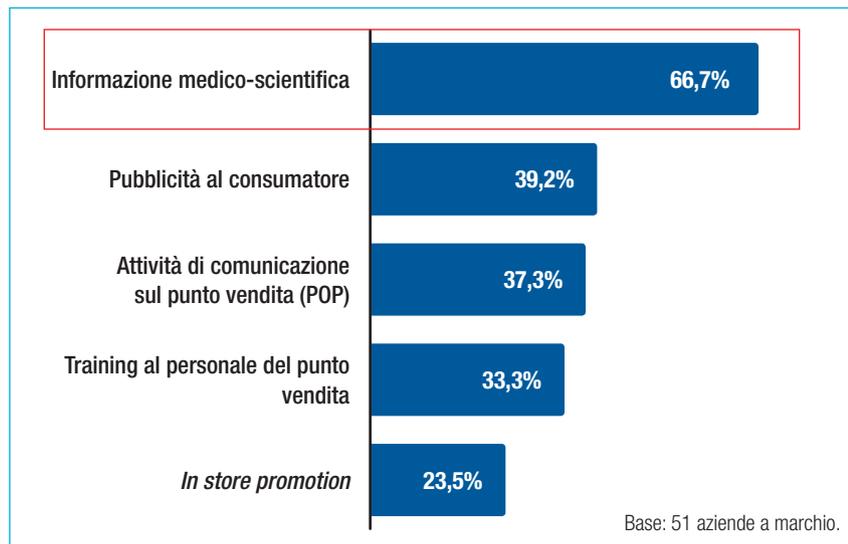
² GfK Food Supplements Monitor 2017 per FederSalus.

con oltre i 2/3 dei consumatori che li considera sicuri ed efficaci. Mediamente ogni persona ha utilizzato 2,5 tipologie d'integratori. Il mercato degli integratori, in base alla visione espressa dai consumatori, può essere diviso in due categorie: un mercato tradizionale e consolidato nell'utilizzo che risponde a una logica di sostegno del tono, di rinforzo energetico e di benessere accanto a un mercato più innovativo e in evoluzione che risponde a bisogni più

complessi come "disturbi" specifici (es. "disturbi" intestinali e delle vie urinarie) e a una logica di "prevenzione" (es. cardiovascolare, ossa, articolazioni). L'integratore alimentare, per definizione fonte concentrata di sostanze nutritive e di altre sostanze aventi un effetto nutritivo e fisiologico, può svolgere un ruolo chiave nella fase della prevenzione primaria e nell'ambito di un corretto stile di vita, favorendo il mantenimento dello stato di salu-

FIGURA 4.

Modelli aziendali d'informazione e comunicazione degli integratori alimentari (possibili più risposte) (Fonte: Centro Studi FederSalus indagine 2017).



te. A tale proposito è cruciale il ruolo del medico di medicina generale (MMG), che rappresenta la prima figura di riferimento

per i consumatori d'integratori alimentari. Il 38% di essi si fa consigliare dal medico. L'ambulatorio degli MMG rappresenta un

importante punto di riferimento per i cittadini, dove poter ricevere ascolto, informazioni e supporto (Fig. 3).

Il consiglio del medico è quindi fondamentale per un utilizzo corretto degli integratori alimentari, anche per evitare il "fai da te" alimentato talvolta da ricerche su internet, che non sempre possono essere considerate attendibili. Occorre poi ricordare che l'informazione medico-scientifica costituisce una caratteristica chiave per le aziende che operano nel settore (Fig. 4).

FederSalus è ampiamente impegnata in attività volte a migliorare le conoscenze scientifiche del medico sul tema degli integratori alimentari. Accanto al recente position paper sul ruolo degli integratori alimentari dedicato ai MMG, si colloca il progetto formativo/informativo IntegrINforma, promosso da FederSalus e Integratori Italia - AIIPA e gestito da Edra, che ha l'obiettivo di fornire al MMG – attraverso una specifica rivista digitale e un percorso di formazione ECM – informazioni consolidate, aggiornate e strutturate sugli integratori alimentari.



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.5 VOL.25 SETTEMBRE-OTTOBRE 2018

La gestione della Malattia Diverticolare nella Medicina Generale Italiana
Enzo Ubaldi, Ignazio Grattagliano, Francesco Lapi, Serena Pecchioli, Claudio Cricelli..... 2

Steatosi epatica non alcolica: il gap diagnostico rilevato da un ampio studio
sui principali database europei delle cure primarie
Myriam Alexander, A. Katrina Loomis, Jolyon Fairburn-Beech, Johan van der Lei, Talita Duarte-Salles, Daniel Prieto-Alhambra, David Ansell, Alessandro Pasqua, Francesco Lapi, Peter Rijnbeek, Mees Mosseveld, Paul Avillach, Peter Egger, Stuart Kendrick, Dawn M. Waterworth, Naveed Sattar, William Alazawi..... 4

Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali..... 6

Health Search Dashboard e Comunicazioni..... 7

RICERCA INTERNAZIONALE

La gestione della Malattia Diverticolare nella Medicina Generale Italiana

Con il termine “Malattia Diverticolare” (MD) si comprendo tutte le caratteristiche morfologiche e le manifestazioni cliniche associate alla presenza di diverticoli a livello del colon. Essa viene classificata nelle seguenti 4 tipologie: (i) diverticolosi; (ii) malattia diverticolare sintomatica non complicata (SUDD); (iii) diverticolite acuta e (i) colite segmentaria associata ai diverticoli (SCAD).

pag. 2

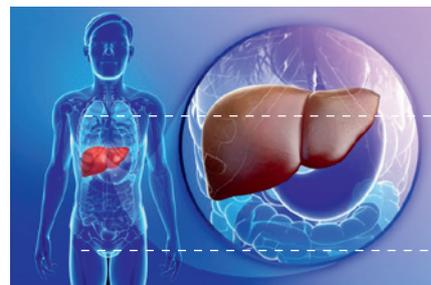


RICERCA INTERNAZIONALE

Steatosi epatica non alcolica: il gap diagnostico rilevato da un ampio studio sui principali database europei delle cure primarie

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) sta rapidamente diventando la causa più comune di malattie epatiche nel mondo. Si tratta di una patologia multifattoriale, connessa alla sindrome metabolica. Difatti la NAFLD risulta associata a un aumento del rischio cardiovascolare e del rischio di cancro.

pag. 4



CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

Numero Verde: 800.949.502
Orario: Lunedì - Venerdì 8.30-19.30, Sabato 9.00-13.00
E-Mail: medicithales@it.imshealth.com

La gestione della Malattia Diverticolare nella Medicina Generale Italiana

Enzo Ubaldi, Ignazio Grattagliano, Francesco Lapi, Serena Pecchioli, Claudio Cricelli

tratto da *Digestive and Liver Disease*

sito web: <https://www.journals.elsevier.com/digestive-and-liver-disease>

Il contesto

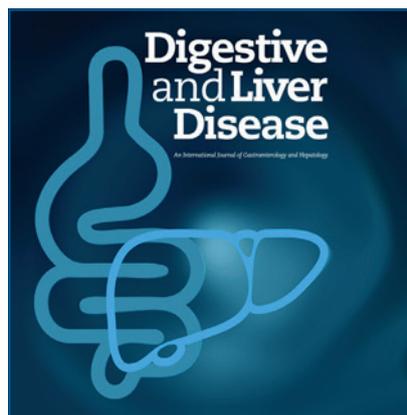
Con il termine “Malattia Diverticolare” (MD) si comprendo tutte le caratteristiche morfologiche e le manifestazioni cliniche associate alla presenza di diverticoli a livello del colon. Essa viene classificata nelle seguenti 4 tipologie: (i) diverticolosi; (ii) malattia diverticolare sintomatica non complicata (SUDD); (iii) diverticolite acuta e (i) colite segmentaria associata ai diverticoli (SCAD).

Nei Paesi occidentali la prevalenza di MD varia dal 5 al 40% e aumenta all'aumentare dell'età. Nonostante la presenza di diverticoli nel colon sia molto comune, solo una piccola percentuale di pazienti presenta i sintomi propri della MD. Inoltre, a seguito di un primo episodio acuto di diverticolite, il rischio di una nuova manifestazione dei sintomi dopo 5 anni è pari al 20%. Ciò è alla base del repentino cambiamento dell'epidemiologia di questa condizione clinica che ha fatto registrare un incremento dell'incidenza di oltre il 50% dal 2000 al 2007. A questo si accompagna un aumento delle ospedalizzazioni per MD e un aumento dei costi (in Italia si stima che ogni anno i pazienti con un episodio acuto di MD generino un costo di 63,5 milioni di €).

Considerato che il Medico di Medicina Generale (MMG) è ampiamente coinvolto nella prevenzione e nella gestione di questa condizione clinica, diventa fondamentale studiare, all'interno del setting delle cure primarie, l'epidemiologia della MD e le specifiche caratteristiche de soggetti che ne soffrono.

Lo studio

Per fornire un quadro dettagliato della caratterizzazione dei pazienti con MD e della sua gestione clinica da parte del MMG, la SIMG ha realizzato uno studio basato sul database Health Search (HS). Tale studio, mediante l'impiego di specifici codici ICD9 che identificano tutte le possibili sfaccettature cliniche della MD, ha individuato, al 31 dicembre 2016, 35.597 pazienti affetti da MD. Pertanto,



la prevalenza “lifetime” di MD è stata pari al 3,4% della popolazione in carico alla Medicina Generale (3,2% negli uomini e 3,7% nelle donne). La fascia d'età con la più alta prevalenza è risultata quella tra 60 e 80 anni. Questi risultati sono perfettamente in linea con quanto presente nella letteratura scientifica.

All'interno della popolazione con MD, lo 0,33% presentava diverticoliti e lo 0,002% sanguinamenti. Tra i fattori di rischio sono stati indagati: l'eccessivo peso corporeo (19,7% in sovrappeso e 13,6% obeso), l'abitudine al fumo (17,2%) e l'attività fisica assente (48%) o scarsa (42,7%).

Tali parametri sono di estrema importanza in quanto gli stili di vita incidono grandemente su questa condizione clinica e i MMG sono chiamati a porre particolare attenzione a tali fattori, promuovendo programmi volti a modificare le abitudini considerate negative.

Dallo studio è emerso che quote rilevanti di pazienti con MD sono esposte in maniera continuativa a farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento e di perforazioni, quali FANS (14,8%), ASA (26,5%), warfarin (7,6%), anticoagulanti orali (2,5%), nonché oppioidi (7,5%) e corticosteroidi (5,2%). Questi dati sottolineano la necessità per il MMG di un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento con questi farmaci e la riduzione delle terapie considerate non appropriate.

L'analisi ha consentito anche di descrivere le indagini strumentali e le terapie farmacologiche collegate a una diagnosi di MD. Relativamente agli accertamenti, lo studio ha evidenziato che un ampio numero di pazienti (48,5%) con MD è stato sottoposto a colonscopia, mentre il 13% ha eseguito una TAC addominale e l'1% una ultrasonografia addominale. Ciò andrebbe considerato alla luce della raccomandazione di effettuare un follow-up endoscopico solo nei soggetti con sintomi persistenti, al fine di escludere una diagnosi di tumore o di malattia infiammatoria cronica intestinale.

Per quel che concerne la terapia prescritta, in oltre il 65% dei pazienti con MD sono stati prescritti antidiarroidici, antinfiammatori e antimicrobici.

In particolare, il 61% dei pazienti ha ricevuto rifaximinia, il 14,7% mesalazina, il 12,4% probiotici e solo lo 0,3% preparazioni a base di fibre. Tra i farmaci antibatterici, quello maggiormente prescritto è risultato la ciprofloxacina (7,6%). Infine, **il 18% dei soggetti affetti da MD non ha ricevuto alcun trattamento farmacologico o richiesta di accertamento collegabili a questa condizione clinica.**

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Questo studio è stato in grado di fornire un quadro dettagliato sul profilo della

popolazione affetta da MD in carico alla Medicina Generale. **Mediante il database HS è stato possibile ricavare informazioni non solo di carattere puramente clinico (ospedalizzazioni, accertamenti e terapie farmacologiche), ma anche connesse allo stile di vita dei soggetti.** Tali parametri sono di estrema importanza per lo studio e la gestione della MD, come riportato da tutte le linee guida internazionali.

Lo studio ha consentito **di stimare l'epidemiologia della MD all'interno della popolazione italiana, fornendo un ulteriore tassello allo studio delle cronicità** gestite prevalentemente nel

setting delle cure primarie.

Dai risultati di questo studio è stato possibile comprendere come è gestita la MD dai MMG; ciò rappresenta il **punto di partenza per individuare le possibili aree di miglioramento**, allo scopo di ridurre il ricorso a farmaci o accertamenti non necessari (o addirittura dannosi), con conseguente riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale. In conclusione, **questo studio conferma l'utilità e l'unicità del database HS, quale strumento di estremo interesse sia per la ricerca, sia per il miglioramento della pratica clinica.**

Steatosi epatica non alcolica: il gap diagnostico rilevato da un ampio studio sui principali database europei delle cure primarie

Myriam Alexander, A. Katrina Loomis, Jolyon Fairburn-Beech, Johan van der Lei, Talita Duarte-Salles, Daniel Prieto-Alhambra, David Ansell, Alessandro Pasqua, Francesco Lapi, Peter Rijnbeek, Mees Mosseveld, Paul Avillach, Peter Egger, Stuart Kendrick, Dawn M. Waterworth, Naveed Sattar, William Alazawi

tratto da *BMC Medicine*

sito web: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1103-x>

Il contesto

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) sta rapidamente diventando la causa più comune di malattie epatiche nel mondo. Si tratta di una patologia multifattoriale, connessa alla sindrome metabolica. Difatti, la NAFLD risulta associata a un aumento del rischio cardiovascolare e del rischio di cancro. I pazienti con diabete e NAFLD, inoltre, presentano un più elevato rischio di complicanze micro- e macro-cardiovascolari, nonché una mortalità doppia per tutte le cause.

Nel mondo occidentale si stima che la NAFLD interessi il 20-30% della popolazione. Tali stime derivano da studi di coorte che hanno impiegato differenti criteri di inclusione e metodologie eterogenee. Sulla base di queste stime, e considerato l'elevato rischio cardiovascolare, **è in atto un dibattito circa l'opportunità di realizzare programmi di screening, rivolti in particolare alla popolazione ad alto rischio.** La diagnosi della NAFLD avviene mediante tecniche di imaging del fegato, nonché sulla base dei livelli di enzimi epatici, escludendo le altre cause di danno epatico quale, appunto, l'eccessivo consumo di alcool. Pertanto, **è facilmente comprensibile che i dati che derivano dalla pratica clinica sono solo la punta dell'iceberg del problema. Ciononostante, tali dati rappresentano l'unica strategia per fotografare la reale pratica clinica della NAFLD.**

Lo studio

Al fine di condurre il più grande studio sulla NAFLD basato sui real world data, sono stati selezionati 4 database delle cure primarie di quattro differenti Paesi europei: Regno Unito, Italia, Spagna e Olanda. L'Italia, per tramite della SIMG, ha contribuito a questo studio, mettendo a disposizione i dati contenuti nel database Health Search (HS).



Poiché i database selezionati non impiegavano tutti le stesse codifiche, è stato necessario attuare un'armonizzazione delle fonti dati. Unendo i 4 database è stato possibile, quindi, studiare una popolazione di oltre 17 milioni di assistiti, da cui sono stati individuati 176.114 pazienti affetti da NAFLD (circa il 10% della popolazione studiata). Analizzando le caratteristiche socio-demografiche e cliniche di questi soggetti (età, sesso, BMI, anamnesi clinica di diabete e di ipertensione, livello degli enzimi epatici) non sono emerse particolari differenze tra le fonti dati utilizzate.

Lo studio ha stimato una prevalenza cumulativa di NAFLD pari a 1,85%; valore che si è triplicato nel tempo, andando dallo 0,60% del 2007 all'1,85% del 2014. Anche l'incidenza ha fatto registrare un aumento, andando da un valore di 1,32 per 1.000 anni - persona nel 2007 a 2,35 nel 2014.

Nonostante la coerenza di risultati tra i diversi database, la loro analisi ha consentito di stabilire le modalità di diagnosi e trattamento di questa problematica clinica nelle diverse realtà studiate. Ciò è di particolare importanza in quanto, diversamente da quanto avviene nel setting controllato dei trial clinici, nella pratica clinica non sempre è possibile risalire alla eziologia per discernere esattamente tra steatosi alcolica da non alcolica.

Ad ogni modo, i valori epidemiologici riportati dallo studio risultano ben lontani dalle stime previste. Questo può essere dovuto a una scarsa registrazione del problema all'interno dei database delle cure primarie. Le motivazioni che sottendono a questa bassa registrazione possono essere le seguenti: (i) mancata possibilità di giungere a una diagnosi mediante le metodiche di imaging e conoscendo i livelli di enzimi epatici; (ii) incapacità di fare una diagnosi anche in presenza di valori normali di enzimi epatici, oppure (iii) sottovalutazione del problema da parte degli specialisti.

Pur nella consapevolezza dei limiti degli studi real-world, ampi studi come questo sono utili per iniziare ad indagare l'epidemiologia di un problema

clinico rilevante come la NAFLD, che sta conoscendo un rapido cambiamento della pratica clinica e che presto sarà oggetto di novità farmacologiche che ne cambieranno il paradigma terapeutico. Infine, proprio a partire da tali dati sarà possibile iniziare a ipotizzare l'impatto reale di programmi di screening per la NAFLD.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio descritto evidenzia la rilevanza scientifica del database Health Search che, al pari di pochi altri database a livello internazionale, viene impiegato per condurre analisi real world di grande rilevanza clinica ed epidemiologica. Infatti, solo mediante fonti di dati di buona qualità, con una grande diversità di informazioni (cliniche e relative alle abitudini dei soggetti), e che riguardano ampie popolazioni, è possibile

analizzare anche problematiche che non sempre sono tracciate dai medici. Così facendo si impiegano i dati del mondo reale per descrivere un primo quadro di una condizione clinica impattante e in rapido cambiamento epidemiologico e clinico. Questi dati, oltre ad essere di estremo interesse per il mondo della ricerca, diventano preziosi anche per chi si occupa di programmazione sanitaria, in quanto possono guidare la scelta di mettere in atto programmi di screening.

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

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



The EMA_TENDER (EU-ADR Alliance)

www.alert-project.org

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



OCSE PSA Early Diagnosis Project – PSA

www.oecd.org

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



Safeguard Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes

www.safeguard-diabetes.org

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

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

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



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

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



ISTAT

www.istat.it

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



Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it

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

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

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



Health Search Dashboard

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

www.healthsearch.it/dashboard



Comunicazioni



Il Team di Ricerca SIMG-Health Search partecipa attivamente allo sviluppo del software MilleGPG. A voi ricercatori Health Search, Millennium ha dedicato un listino speciale ed esclusivo di tale programma, offrendo licenza gratuita ed il canone ad un costo ridotto del 50% per il 1 anno al fine di premiare lo sforzo che quotidianamente fate per consentire la sopravvivenza della nostra rete di ricerca.

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

800 949 502



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00+IVA

GRATUITO

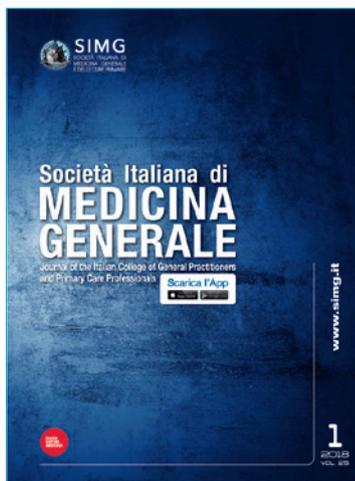
Canone annuo: € 200,00+IVA

€ 100+IVA

Le condizioni economiche sopra indicate sono riservate esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IQVIA 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



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).

Diagnosi e trattamento della depressione maggiore: strumenti valutativi e nuove opzioni terapeutiche per il medico di medicina generale

Alessandro Cuomo, Andrea Fagiolini

Divisione di Psichiatria, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena



Summary. Depression is a prevalent and burdensome psychiatric disorder, with a lifetime prevalence of up to 15-20%. Major depressive disorder is a leading cause of disability. Worldwide, depression is the first cause of years lived with disability in 56 Countries and the second cause in another 56 Countries. The role of the primary care physician is paramount to identify and treat depression, which very often goes unrecognized, underdiagnosed or untreated. Depression is medical illness, not so different in terms of being a medical illness, nor less burdensome, than diseases such as myocardial infarction or a stroke. Similar to what happens for those illnesses, depression often stems from the interplay between a biological (e.g. genetic) predisposition and a number of important other factors (acting as mediators, moderators or modulators), such as lifestyle, stresses and psychological, personality, temperamental or social factors. Hence, each type of depression is associated with peculiar mixtures of causes and trajectories. For a very large part of depressed patients, the general practitioner represents the first and key clinical contact. It therefore becomes essential to provide the primary care physician with appropriate information, as well as with the most appropriate diagnostic and treatment tools. This paper examines practical aspects related to epidemiology, diagnosis and treatment of depression in general, and then focuses on the particular characteristics of one of the latest drugs that have been added to the armamentarium available for the treatment of depression, vortioxetine (VTX). VTX is a multimodal drug that adds to the activity of inhibiting the reuptake of serotonin, which is shared with many other antidepressants, the following characteristics:

- 1 direct activity on several key receptors;
- 2 relatively favorable tolerability profile, with a low risk of weight gain, sexual dysfunction and anticholinergic side effects (e.g. urinary retention, constipation, xerostomia);
- 3 low risk of interactions with other medications;
- 4 encouraging data about a peculiar efficacy on particularly important symptoms, such as cognitive dysfunction;
- 5 effectiveness on residual symptoms of depression, which increases the chances of a complete functional recovery.

Introduzione

Definizione - Epidemiologia - Cause globali - Focus depressione maggiore

La depressione è ampiamente riconosciuta come un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo. L'incidenza annuale del disturbo depressivo maggiore (DDM) è approssimativamente del 3%, e la durata media di un episodio è di 30 settimane. La prevalenza globale si approssima al 5% (equivalente a più di 300 milioni di persone). Quasi la metà di queste persone vive nelle regioni Sud Est Asiatiche e Pacifiche Occidentali. I valori percentuali più elevati si registrano nelle donne (circa 5%) rispetto agli uomini (circa 4%) e nell'età avanzata (circa 8%) rispetto a quella giovanile (circa

6%)¹⁻³. La prevalenza nel corso della vita raggiunge valori molto più alti, spesso influenzati dalla disponibilità di professionisti in grado di fare una diagnosi e curare la malattia. Negli Stati Uniti, ad esempio, si calcola una prevalenza annuale del 15-20%⁴. La depressione è una causa primaria di disabilità. In 56 Paesi del mondo, la depressione è la prima causa di anni vissuti con disabilità e in altri 56 Paesi è la seconda⁵.

L'impatto sulla salute pubblica è importante sia a livello diretto che a livello indiretto. La depressione infatti aumenta i costi socio-sanitari, la sofferenza personale, la disabilità psicosociale, il rischio co-morbilità e mortalità associate⁵⁻¹⁰. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2020 la depressione sarà la più diffusa al

mondo tra le malattie mentali e in generale la seconda malattia più diffusa dopo le patologie cardiovascolari¹¹. Nonostante la disponibilità di numerosi trattamenti efficaci, i disturbi depressivi sono spesso sottovalutati e poco riconosciuti¹². Le cause di questa bassa identificazione includono lo stigma della depressione stessa e la relativa mancanza di formazione, di tempo e di strumenti che consentano una diagnosi rapida e sistematica di ogni sintomo depressivo.

Solo il 57% dei pazienti depressi cerca attivamente un aiuto medico per curare la propria depressione e, fattore molto importante, molti di loro consultano un medico di medicina generale come primo step clinico. Il ruolo del medico di medicina generale nell'identificazione e nel tratta-

mento della depressione è dunque cruciale. Diversi studi hanno confermato che il tasso di mancate diagnosi di depressione si avvicina al 50%. È dunque fondamentale fornire ai medici, e in particolare ai medici di medicina generale, informazioni sulle migliori strategie per la diagnosi e il trattamento della depressione nella popolazione che afferisce alle loro cure^{13,14}.

È opportuno tenere presente che una parte dei pazienti affetti da Depressione Maggiore manifesta il primo episodio affettivo durante l'infanzia o l'adolescenza e che il rischio di recidiva in questi casi è maggiore del 50%. Inoltre, è opportuno tenere sempre presente che la depressione è una malattia altamente ricorrente e che, soprattutto nei pazienti che hanno avuto più di un episodio depressivo nel corso della loro vita, il rischio di recidiva raggiunge il 90%.

Alcune categorie di pazienti risultano più esposte alla patologia depressiva per la presenza di riconosciuti fattori di rischio quali: poli-patologia, i cardiopatia, i diabete, presenza di dolore cronico, sesso femminile, eventi stressanti della vita, esperienze infantili avverse e alcuni tratti personologici. Una delle principali sfide del professionista sanitario è dunque quella di identificare precocemente la depressione, misurare il suo impatto sulla vita del paziente, e valutare sistematicamente i cambiamenti nei sintomi favoriti dal proprio intervento. La misurazione oggettiva di segni e sintomi dei disturbi depressivi facilita infatti un approccio più razionale al trattamento stesso, aumentando le possibilità di successo.

I pazienti che soffrono di depressione manifestano tipicamente una costellazione di sintomi appartenenti alla sfera psicologica, comportamentale, fisica e cognitiva. Le caratteristiche nucleari, secondo il Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali 5 (DSM-5)¹⁵ sono definite come "umore depresso" (o irritabile in bambini e adolescenti) e "perdita di interessi/piacere" presenti in contemporanea ma sufficienti anche singolarmente per porre diagnosi se associati, per almeno 2 settimane, ad almeno altri quattro sintomi tra: insonnia/ipersonnia; ridotto interesse/piacere; senso di colpa/inutilità; ridotta energia o fatica; ridotta concentrazione/capacità di decidere; perdita o aumento di appetito/peso; agitazione/rallentamento psicomotorio;

ideazione/pianificazione/tentativo suicidari. Sebbene i disturbi depressivo e bipolare siano distinti dal punto di vista categoriale e terapeutico essi appaiono sovrapponibili per alcune caratteristiche all'osservazione clinica. Infatti circa il 50% di pazienti con Depressione osservati in studi prospettici a lungo termine hanno manifestato episodi ipomaniacali o maniacali essendo riclassificati come disturbo bipolare. Questo si ripercuote sul trattamento farmacologico rendendo necessario, in pazienti che manifestano elevazione dell'umore in corso di terapia antidepressiva, l'aggiunta di stabilizzanti dell'umore o antipsicotici al fine di trattare non solo l'episodio acuto ipomaniacale maniacale ma anche di prevenire futuri e più severi episodi depressivi. Particolare attenzione deve essere riservata anche ai pazienti con agitazione, discontrollo degli impulsi o ideazione suicidaria. Molto spesso, infatti, tali pazienti devono essere trattati come se avessero un disturbo bipolare (e.g. con stabilizzanti o antipsicotici) anche quando i sintomi bipolari sono ancora sottoglia (Fig. 1).

Convalidato dalle nuove linee guida NICE 2017¹⁶, l'**Albero Decisionale** è uno strumento innovativo e pratico per il medico di assistenza primaria. La struttura dell'albero guida il medico attraverso le possibili traiettorie da seguire durante il percorso di cura del paziente depresso.

DSM V

Criteria valutativi e orientativi per il medico di base - Scale di valutazione e opzioni di trattamento - Quando indirizzare il paziente allo specialista

Uno strumento diagnostico molto importante per il medico di medicina generale è l'esame obiettivo dello stato mentale, che si svolge sia attraverso un'attenta osservazione che attraverso specifiche domande poste con l'obiettivo di accertare i sintomi presenti. L'esame esame psichico permette di stabilire la relazione tra i sintomi psichiatrici e importanti aspetti relativi al funzionamento nella vita quotidiana, formulando una diagnosi più articolata e completa.

La struttura basilare dell'esame prevede l'osservazione e l'interazione medico-paziente su 5 aree principali:

- **aspetto, comportamento, eloquio;**

- **umore, affettività, ansia;**
- **cognitività, ideazione/pensiero, sensopercezione;**
- **consapevolezza;**
- **rischio suicidario.**

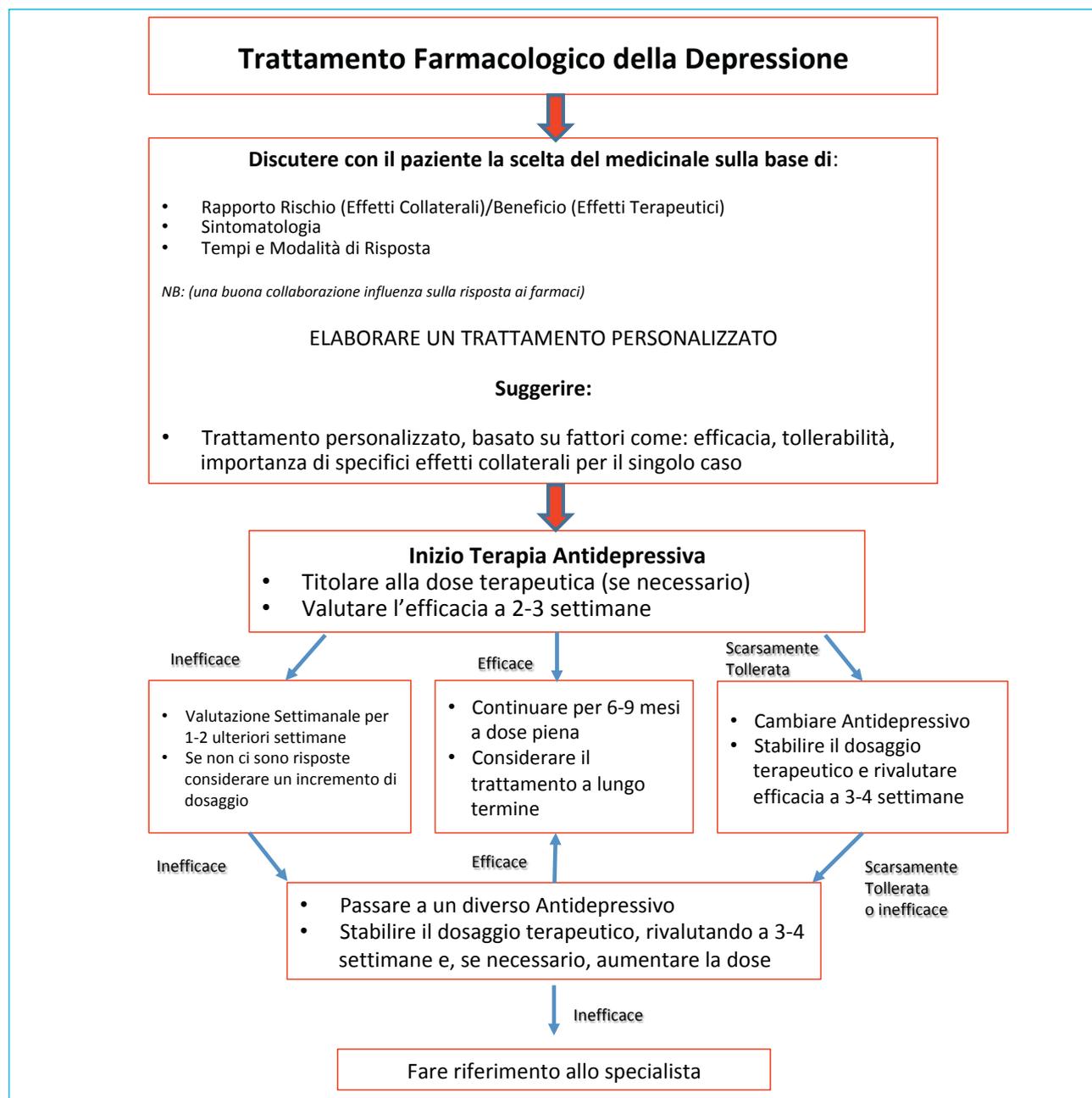
Il medico di medicina generale può avvalersi anche di specifiche **scale di valutazione** per la descrizione accurata e obiettiva del livello di gravità dei segni e sintomi di depressione. Le scale valutative sono utili nelle fasi di diagnosi e follow-up, e rappresentano una strategia che spesso aiuta i pazienti a esprimersi meglio e sentirsi meglio valutati e capiti. Possiamo suddividere le scale di valutazione in due tipologie: scale somministrate dal medico (o assistente) e scale di auto-report (o auto somministrazione). Le scale di valutazione più comunemente utilizzate nella depressione includono:

- **Hamilton Rating Scale for Depression** (medico) è ritenuta un parametro di riferimento indispensabile per qualsiasi trial sulla depressione. Consiste di 17 o 21 item, alcuni a 3 (0-2), altri a 5 (0-4) livelli di gravità e con ogni livello associato a una definizione. Gli elementi investigati attengono per lo più a 6 aree: ansia e somatizzazioni, alterazioni del peso, disturbi cognitivi, variazioni diurne della sintomatologia, rallentamento depressivo e disturbi del sonno;
- **Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale** (medico) valuta fattori di cambiamento nell'ambito della patologia depressiva. Composta da 10 item con punteggi da 0 a 6 che mirano alla valutazione di sintomi quali la tristezza, la tensione interna, il sonno, i disturbi cognitivi e l'ideazione pessimistica o suicidaria;
- **Public Health Questionnaire - 9** (paziente) è breve strumento auto-somministrato per screening, diagnosi, monitoraggio composto da 9 item che corrispondono ai sintomi della depressione maggiore secondo il DSM-5. Il punteggio ha un range compreso tra 0 e 27. I punteggi compresi tra 0 e 10.

La terapia farmacologica della depressione è basata su antidepressivi che mostrano diversi pattern di risposta ed effetti collaterali basati sulle proprie caratteristiche farmacologiche adatte a diversi profili sintomatologici. Il tasso di miglioramento massimo avviene già nelle prime 2-3

FIGURA 1.

Albero decisionale trattamento depressione (da Taylor et al., 2018, mod.)¹⁹.



settimane e si mantiene nelle settimane successive. Esistono diverse classi di antidepressivi:

- inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina;
- triciclici (TCA) imipramina, amitriptilina, clomipramina, doxepina, dosulepina, trimipramina, nortriptilina;
- inibitori delle monoamino ossidasi

(MAO) tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazide, moclobemide;

- inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) venlafaxina, duloxetina;
- inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NaRI) reboxetina;
- inibitori del reuptake della noradrenalina e della dopamina (NDRI) bupropione;
- altri/multimodali vortioxetina mirtazapina, trazodone, agomelatina;

Gli SSRI sono stati a lungo ritenuti farmaci di prima scelta nel trattamento farmacologico della depressione perché meglio tollerati comparati ai più datati TCA e IMAO. Gli SNRI possono essere meno tollerati degli SSRI ma hanno comunque un rischio di effetti collaterali che è più basso di quello dei TCA e IMAO. Con tutti i trattamenti farmacologici c'è una marcata variazione inter-individuale in termini sia di efficacia che tollerabilità difficile da prevedere. Pertanto si ritiene utile

e necessario un approccio flessibile rispetto alla scelta del giusto schema terapeutico. Tuttavia, gli attuali antidepressivi sono associati con seri e spiacevoli effetti collaterali come ad esempio disfunzione sessuale, sintomi gastrointestinali, insonnia, aumento di peso. Questi e altri effetti avversi sono tra i più importanti fattori coinvolti nella scarsa aderenza e sospensione del trattamento. Di seguito sono riassunti gli effetti avversi di maggior rilevanza clinica degli attuali antidepressivi disponibili¹⁷⁻¹⁹ (Tab. I).

L'evoluzione della farmacoterapia impiegata nel trattamento della depressione, è focalizzata verso nuove proposte farmacologiche in grado di contrastare efficacemente il problema della sintomatologia attiva e residua nel paziente depresso che è stata associata a una maggiore probabilità di ricadute e recidive di malattia. Il paziente depresso ha una probabilità molto elevata, fino all'80%, di avere ricadute e il rischio di cronicizzazione nei casi di depressione maggiore può arrivare anche al 20%. La risposta iniziale del paziente al trattamento farmacologico è generalmente positiva, tuttavia, risulta frequente la persistenza di una sintomatologia residua riguardante la sfera cognitiva, affettiva e psicomotoria. I sintomi residui hanno un grosso impatto sulla qualità di vita sociale, relazionale e lavorativa del paziente soprattutto nella fase di remissione della patologia dove ci si aspetta una maggiore stabilizzazione fisiologica-terapeutica²⁰⁻²².

Una volta diagnosticata la depressione e il medico di medicina generale (MMG) decide di trattare con un antidepressivo, è necessario scegliere il farmaco più adatto per il singolo paziente. Un alto tasso di fallimento terapeutico del primo farmaco che viene scelto è comune e, purtroppo, la medicina personalizzata deve ancora fornire una guida specifica per MMG in termini di selezione del trattamento. In molti casi, si deve quindi scegliere un farmaco e procedere con una strategia "prova, valuta i risultati e decidi se proseguire o cambiare". Non esiste una chiara base di prove per aiutare a scegliere con sicurezza matematica quale, tra i farmaci esistenti, sia il migliore per il singolo paziente in termini di efficacia e tollerabilità. La conoscenza approfondita delle caratteristiche di ogni singolo farmaco, tuttavia, può aiutare a aumentare le possibilità di scegliere la molecola più adatta a ogni specifico paziente. Nei

paragrafi che seguono, saranno descritte le caratteristiche di uno degli ultimi farmaci antidepressivi introdotti in Italia: vortioxetina. Come tutti i farmaci antidepressivi, vortioxetina è adatto per alcuni pazienti e meno adatto per altri. È tollerato da alcuni pazienti e meno tollerato da altri. La sua approfondita conoscenza, tuttavia, aiuta a sceglierlo per i pazienti potenzialmente più adatti e a aumentare le possibilità di ottenere il meglio da questo farmaco (ad esempio, scegliendo le dosi più congrue allo specifico caso) una volta che si decida di prescriberlo.

Vortioxetina

Definizione - FKT FKT - Efficacia globale - Efficacia nella depressione maggiore

Vortioxetina è un farmaco multimodale che aggiunge all'attività di inibizione del reuptake della serotonina, condivisa con molti antidepressivi:

- 1 svariate attività dirette su recettori chiave come 5HT-1A, 5HT3 e 5HT7;
- 2 un buon profilo di tollerabilità, con basso rischio di aumento di peso, disfunzione sessuale e effetti collaterali anticolinergici (e.g. ritenzione urinaria, stipsi, xerostomia);
- 3 dati clinici di buona efficacia in generale, compresa l'efficacia su sintomi particolarmente importanti, come la disfunzione cognitiva.

Profilo farmacologico della vortioxetina

La **vortioxetina** è farmaco ad azione "multimodale" poiché associa l'inibizione del re-uptake serotoninergico, mediato dal trasportatore della serotonina (SERT), all'azione diretta su molteplici recettori. Ad esempio, vortioxetina è antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT3 5-HT7, 5-HT1D; agonista del recettore 5-HT1A e agonista parziale del recettore 5-HT1B).

L'interazione "multimodale" della vortioxetina avviene sia direttamente sia indirettamente e coinvolge sistemi chiave per il trattamento della depressione come il sistema serotoninergico e il sistema noradrenergico, entrambi fondamentali per il controllo dell'umore e per funzioni capitali come quella cognitiva²³⁻²⁶.

La farmacocinetica della vortioxetina è caratterizzata da un'esposizione di tipo lineare, priva di picchi di assorbimento, e

dose-dipendente. La biodisponibilità orale è moderata e, fattore importante, non viene influenzata dall'assunzione di cibo. L'emivita del farmaco arriva a 66 ore.

Vortioxetina ha una bassa probabilità di interazioni farmacologiche rispetto ad altri farmaci antidepressivi, grazie alla sua iter di metabolizzazione epatica che non prevede attività clinicamente rilevanti di induzione o inibizione del citocromo P450. La vortioxetina, infatti, viene catabolizzata nel fegato grazie a un processo ossidativo mediato da alcuni isoenzimi del citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6) e tramite la successiva glucuronazione. Il principale responsabile della catalizzazione della vortioxetina al suo metabolita primario, privo di attività farmacologica, è l'enzima CYP2D6²³. Tale enzima, similmente agli enzimi epatici del citocromo P450 non viene né indotto né inibito dall'azione della vortioxetina la cui azione farmacologica rimane, quindi, potenzialmente priva di interazioni.

Il programma di sviluppo clinico di vortioxetina ha coinvolto più di 9000 pazienti e dimostrato efficacia e buona risposta in un ampio range di condizioni patologiche incluso: depressione severa, depressione con alti livelli di ansia e depressione nella popolazione anziana²⁰⁻²⁷⁻²⁹. In tre ampi studi randomizzati controllati vortioxetina ha peraltro dimostrato miglioramento dei sintomi cognitivi associati alla depressione²⁰⁻²². Uno degli aspetti innovativi della vortioxetina, emerso dagli studi clinici, è l'efficacia (comparata ad agomelatina) anche verso i pazienti non-responder o con risposta sub-ottimale ad SSRI o SNRI. Questo crea nuove opportunità farmacoterapiche utili, soprattutto, negli *switch* farmacologici legati alla sintomatologia residua. Dunque tale principio attivo rappresenta una nuova arma per limitare l'eventuale sintomatologia attiva e residua in pazienti con disturbo depressivo maggiore³⁰. Vortioxetina ha dimostrato di essere ben tollerata in termini di effetti avversi a livello metabolico, cardiovascolare, e sessuale. Gli effetti collaterali sono solitamente limitati, di media-lieve entità e si verificano nelle prime due settimane di trattamento. L'effetto collaterale più frequente nei trial clinici è stato la nausea che tuttavia non è risultata significativamente superiore a quella di composti di controllo come venlafaxina o duloxetina²⁸⁻³¹⁻³³.

TABELLA I.

Caratteristiche dei farmaci antidepressivi (da Stern et al. Massachusetts General Hospital. 6th Ed. London: Elsevier Health Sciences 2010, mod.).

Caratteristiche dei farmaci antidepressivi							
	Emivita (ore)	Potenza sedativa	Potenza anticolinergica	Ipotensione ortostatica	Effetti aritmici	Dosaggio target (mg/die)	Range terapeutico (mg/die)
Antidepressivi (CLASSE)							
Amitriptilina (TCA)	21	Alta	Massima	Alta	Sì	150	75-300
Bupropione (NDRI)	15	Bassa	Bassa	Minima	Bassi	200	75-300
Citalopram (SSRI)	33	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	20	20-80
Clomipramina (TCA)	23	Alta	Alta	Alta	Sì	150	75-300
Desipramina (TCA)	21	Bassa	Moderata	Moderata	Sì	150	75-300
Desvenlafaxina (SNRI)	10	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	50	50-400
Doxepina (TCA)	17	Alta	Moderata	Alta	Sì	200	75-400
Duloxetina (SNRI)	12	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	40	40-120
Escitalopram (SSRI)	22	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	10	10-20
Fluoxetina (SSRI)	87	Bassa	Bassa	Minima	Bassi	20	40-80
Fluoxamina (SSRI)	19	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	200	50-300
IMAO - Inibitori delle MonoAmminoOssidasi	-	Bassa	Bassa	Alta	Bassa	-	-
Imipramina (TCA)	28	Moderata	Moderata	Alta	Sì	200	75-400
Maprotilina (TCA)	43	Alta	Moderata	Moderata	Sì	150	75-300
Mirtazapina (NaSSA)	30	Alta	Bassa	Bassa	Bassi	15	15-45
Nafazodone (SARI)	3	Moderata	Bassa	Bassa	Bassi	300	300-600
Nortriptilina (TCA)	36	Moderata	Moderata	Moderata	Sì	100	40-150
Paroxetina (SSRI)	21	Bassa	Bassa/moderata	Minima	Bassi	20	20-60
Protriptilina (TCA)	78	Bassa	Alta	Moderata	Sì	30	15-60
Selegilina (TCA)	18	Bassa	Bassa	Moderata	Bassi	6	6-12
Sertralina (SSRI)	26	Bassa	Bassa	Minima	Bassi	50	50-200
Trazodone (SARI)	3.5	Alta	Minima	Moderata	Sì	150	50-600
Trimipramina	13	Alta	Moderata	Alta	Sì	150	75-300
Venlafaxina (SNRI)	3.6	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	300	75-375
Vortioxetina (multimodale)	66	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	20	5-20

Nella nostra esperienza, un inizio a basso dosaggio di vortioxetina (portata comunque al dosaggio target di 10-20 mg) entro 7-10 giorni riduce nettamente il rischio di nausea.

Conclusioni

La depressione è un disturbo dell'umore comune e grave, che provoca sintomi che

influiscono sulla qualità di vita, sul senso di benessere, sul pensiero e sul modo in cui le persone vivono le loro attività quotidiane, come dormire, mangiare o lavorare. La depressione deve essere diagnosticata prima possibile e il trattamento deve essere personalizzato e adattato alle esigenze del singolo paziente. La vortioxetina rappresen-

ta una nuova opportunità farmacologica nel trattamento della depressione maggiore. Le peculiarità positive della farmacocinetica e della farmacodinamica della vortioxetina, unite alla buona tollerabilità e alle ridotte possibilità di interazioni farmacologiche, indicano un'elevata sicurezza, tollerabilità ed efficacia del farmaco, che si caratterizza per

aspetti peculiari come l'efficacia su sintomi cognitivi, la scarsa tendenza a dare aumento di peso, disfunzioni sessuali come riduzione della libido, o altri effetti collaterali come stipsi, ritenzione urinaria o xerostomia. Gli studi clinici randomizzati sia a breve che a lungo termine confermano l'efficacia della vortioxetina nei pazienti con depressione maggiore, anche nelle forme più severe, nei pazienti anziani e nei pazienti recidivanti. L'azione multimodale della vortioxetina, diversa da quella di altri farmaci antidepressivi, la rende inoltre efficace nel contenere la sintomatologia residua e a raggiungere un completo recupero funzionale e di qualità di vita.

Bibliografia

- Kessler RC, Bromet EJ. *The epidemiology of depression across cultures*. Annu Rev Public Health 2013;34:119-38.
- Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, et al. *Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature*. Psychol Med 2013;43:471-81.
- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. *The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013*. Int J Epidemiol 2014;43:476-93.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Results from the 2013 national survey on drug use and health: mental health findings*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2014. NSDUH Series H-49, HHS Publication No. (SMA) 14-4887.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet 2015 22;386:743-800.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study*. Lancet 380:2197-2223, 2012.
- Kessler RC. *The costs of depression*. Psychiatr Clin North Am 2012;(1):1-14.
- GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. *Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet 2016;388:1603-58.
- Ryu E, Chamberlain AM, Pendegraft RS, et al. *Quantifying the impact of chronic conditions on a diagnosis of major depressive disorder in adults: a cohort study using linked electronic medical records*. BMC Psychiatry 2016;16:114.
- Deschenes SS, Burns RJ, Schmitz N. *Associations between depression, chronic physical health conditions, and disability in a community sample: a focus on the persistence of depression*. J Affect Disord 2015;179:6-13.
- Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Most comprehensive study of comparative disease burdens ever undertaken. Major depression estimated to be among the most burdensome disorders worldwide*. Cambridge, MA: Harvard University Press 1996.
- Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, et al. *Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries*. Br J Psychiatry 2017;210:119-24.
- Meneer M, Dore I, Cloutier AM, et al. *The influence of comorbid chronic physical conditions on depression recognition in primary care: a systematic review*. J Psychosom Res 2015;78:304-13.
- Ani C, Bazargan M, Hindman D, et al. *Depression symptomatology and diagnosis: discordance between patients and physicians in primary care settings*. BMC Fam Pract 2008;9:1.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC, 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in adults: treatment and management. Full guideline (Draft for Consultation)*. 2017. www.nice.org.uk/guidance/GIDCGWAVE0725/documents/draft-guideline.
- Goethe JW, Woolley SB, Cardoni AA, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence*. J Clin Psychopharmacol 2007;27:451-8.
- American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*. 3rd ed. Arlington, VA: APA; 2010.
- Taylor DM, Barnes RET, Young AH. *The maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th ed. Wiley Blackwell 2018.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:215-23.
- McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults*. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17:1557-67.
- Mahabeshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. *A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder*. Neuropsychopharmacology 2015;40:2025-37.
- Lundbeck. *Trintellix package insert*. Deerfield, IL: Lundbeck 2016.
- Connolly KR, Thase ME. *Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder*. Expert Opin Pharmacother 2016;17:421-431.
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. *Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data*. Pharmacol Ther 2015;145:43-57.
- Pehrson AL, Sanchez C. *Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction*. CNS Spectr 2014;19:121-33.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. *A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder*. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15:589-600.
- Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. *The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies*. J Psychopharmacol. 2016;30:242-52.
- Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. *Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2014;29:138-49.
- Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. *A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine*. Hum Psychopharmacol 2014;29:470-82.
- Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. *Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc Study*. Clin Pharmacol Drug Dev 2013;2:298-309.
- Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Chen Y, et al. *Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction*. J Sex Med 2015;12:2036-48.
- Baldwin DS, Hanumanthaiah VB. *Vortioxetine in the treatment of major depressive disorder*. Future Neurol 2015;10:79-89.

Verso un approccio terapeutico più razionale al trattamento dell'iperuricemia associata a gotta

Gerardo Medea¹, Maurizio Rossini²

¹ Medico di Medicina Generale, Brescia; ² Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Summary. La gotta è storicamente conosciuta come una malattia da deposito di acido urico a livello articolare. Tuttavia, numerose evidenze mostrano come la gotta – e il suo fattore scatenante, l'iperuricemia – sia in realtà una malattia metabolica, associata a un aumento marcato di rischio di sviluppare danno d'organo. Nella pratica clinica, i protagonisti principali nella gestione della malattia sono il medico di medicina generale e il reumatologo. In questo articolo, discutiamo le implicazioni dell'iperuricemia sullo status di salute del paziente e il management più appropriato di questa condizione.

Introduzione

È noto come il fattore scatenante della gotta sia l'iperuricemia, che comporta la cristallizzazione dell'acido urico e il deposito dei cristalli nelle articolazioni, tessuti e organi interni¹. La gotta rimane la causa più frequente di artropatia infiammatoria nell'adulto, con una prevalenza pari a 9,1 pazienti/1000 nella popolazione italiana². Numerosi fattori di rischio contribuiscono all'insorgenza di iperuricemia: tra questi, la predisposizione genetica, l'abuso di alcol, una dieta ricca in purine, il consumo eccessivo di bevande zuccherate, nonché obesità, sindrome metabolica e malattia renale¹. È da sottolineare come l'iperuricemia sia associata a malattia cardiovascolare, problemi metabolici e danno d'organo¹.

Nella pratica clinica, la gotta è storicamente considerata come una malattia semplice da trattare. Tuttavia, nonostante l'importanza di questa patologia, dati di letteratura suggeriscono che la gestione è spesso subottimale¹. Nella pratica clinica quotidiana, la gotta è gestita in prima battuta dal medico di medicina generale (MMG) e dal reumatologo. In questo articolo, discutiamo le implicazioni dell'iperuricemia sullo status di salute del paziente e il management più appropriato di questa condizione, alla luce delle ultime innovazioni terapeutiche.

Gotta: implicazioni cliniche

La gotta è un'artropatia infiammatoria cronica causata da una concentrazione elevata di acido urico nel sangue (iperuricemia) da attribuire a una sua elevata produzione o, nella maggioranza dei casi, da un'insufficiente escrezione a livello renale.

L'aumento dei livelli sierici di acido urico conduce alla formazione di cristalli di urato monosodico (UMS) che si depositano a livello articolare, tendineo, di tessuti molli o di alcuni organi, in particolare i reni¹.

Recenti evidenze suggeriscono come il deposito di cristalli di acido urico preceda anche di anni lo sviluppo dei sintomi, suggerendo così la possibile esistenza di una condizione nota come gotta asintomatica³ (Fig. 1).

La mobilitazione dei cristalli nelle articolazioni, spontanea o in seguito a eventi scatenanti, porta ai "flares", attacchi infiammatori di dolore acuto caratterizzati da elevata intensità.

Tra due attacchi successivi, i pazienti possono rimanere asintomatici (periodo intercritico); tuttavia, in questa fase prosegue il deposito di acido urico, con conseguente infiammazione subclinica, in grado però di generare danno a lungo termine. Pertanto, occorre trattare il paziente anche durante il periodo intercritico. Se non adeguatamente trattata, la gotta evolve con la produzione

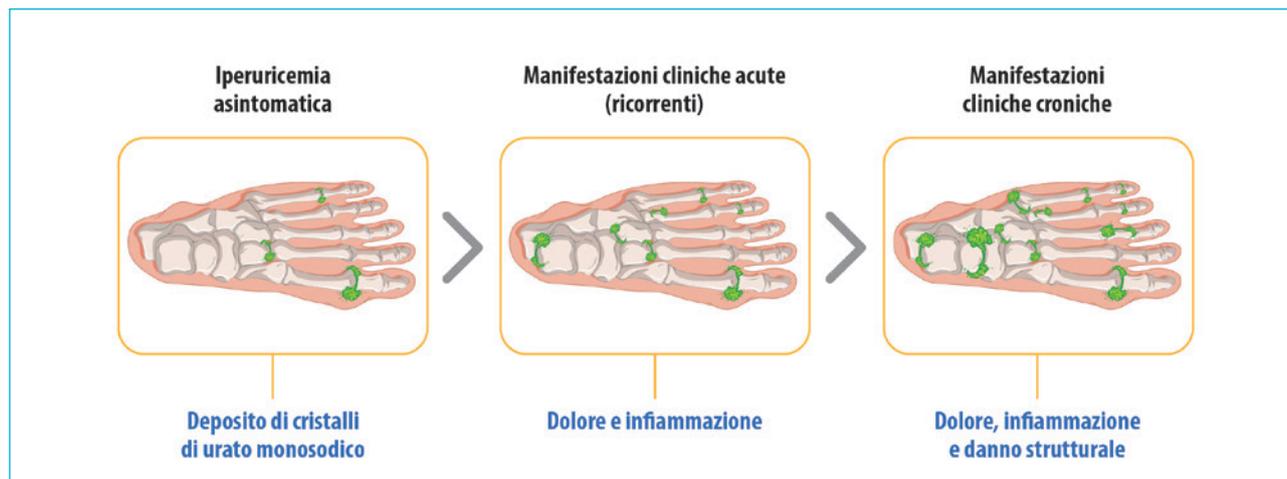
di tofi, depositi più duri di acido urico a più articolazioni, che determinano erosione ossea e danno articolare.

Una conoscenza di base del metabolismo dell'acido urico rappresenta l'elemento cruciale per la comprensione delle strategie terapeutiche per la gotta. L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine, sintetizzato dall'enzima xantina-ossidasi. Circa un quinto dell'acido urico viene escreto a livello gastrointestinale, mentre il rimanente 80% è eliminato dai reni⁴. A livello renale, l'omeostasi tra riassorbimento ed escrezione è regolata da alcuni trasportatori, i più importanti dei quali sono URAT1 e OAT4.

Una concentrazione plasmatica di acido urico superiore a 6,8 mg/dl (0,40 mmol/l) viene considerata elevata (cosiddetta soglia di saturazione). Va tenuto conto che si tratta di una soglia teorica, calcolata per un mezzo a pH 7,4, con temperatura ideale e con tessuti indenni. Minime variazioni di questi elementi ne favoriscono la cristallizzazione e il conseguente deposito, per cui si preferisce ormai considerare 6 mg/dl quale soglia di sicurezza. Tale condizione – l'iperuricemia – può derivare da una sovrapproduzione dell'acido urico, da una sua ridotta escrezione (la causa principale) o da una combinazione delle due¹. Spontaneamente o dopo eventi stressanti (ad es. traumatici, metabolici, alimentari, ecc.) questi depositi possono sfal-

FIGURA 1.

Progressione della gotta (elaborato da Scirè et al., 2018) ¹.



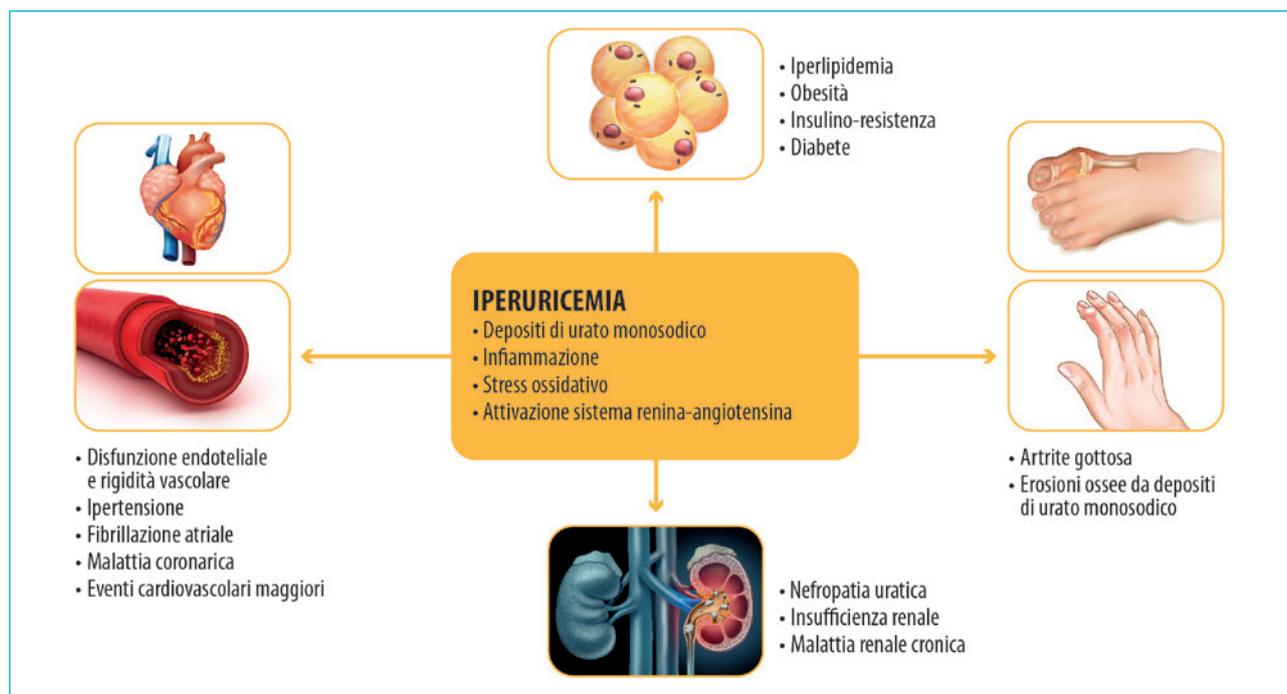
darsi liberando nel mezzo i cristalli di UMS che risultano altamente flogogeni e generano una risposta infiammatoria con conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie, causando così il manifestarsi di attacchi acuti di artrite (artrite gottosa acuta). Va sottolineato come l'iperuricemia si associ spesso anche a patologie sistemiche, come ipertensione o sindrome metabolica ¹. Questo suggerisce il coinvolgimento dell'a-

cido urico nell'eziopatogenesi di queste condizioni. Infatti, un'elevata concentrazione di acido urico può indurre danno vascolare e tissutale (Fig. 2). Pertanto, la presenza di iperuricemia va considerata una *red flag* per la presenza di molte altre patologie e non solo della gotta. Questa considerazione trova riscontro immediato in uno studio epidemiologico italiano: nei pazienti con gotta, erano più frequentemente riscontrate

ipertensione (64,2% vs 45,2%), dislipidemia (25,3% vs 18,3%), diabete (17,1% vs 15,1%), malattia renale (7,3 vs 3,8%) e obesità (7,2% vs 5,1%), rispetto ai soggetti senza gotta ¹. Va da sé come la presenza di iperuricemia si associ a un marcato peggioramento della qualità di vita nonché a un aumento dei costi diretti e indiretti, come mostrato anche da studi italiani ^{5,6}.

FIGURA 2.

Meccanismi di danno cardiovascolare-renale-metabolico legati a iperuricemia associata a gotta.



Gestione della gotta nella pratica clinica

Dai primi attacchi alla diagnosi

I fattori più frequenti associati all'insorgenza dei primi attacchi di gotta includono eccessiva assunzione di cibi ricchi di purine o alcol, infezioni, acidosi metabolica, traumi, trattamento chemioterapico. Tuttavia, i *flares* si possono riscontrare anche in assenza di tali fattori scatenanti.

Pertanto, è fondamentale che il MMG stimi il rischio specifico di sviluppare iperuricemia per ogni singolo paziente e tenga di conseguenza monitorati i livelli plasmatici di acido urico, oltre che effettuare una completa valutazione del quadro clinico generale del paziente². In un contesto di Medicina Generale, la diagnosi è soprattutto clinica, sulla base di segni e sintomi. Tuttavia, in caso di diagnosi dubbia, è opportuno il coinvolgimento del reumatologo, che può confermare o meno la diagnosi mediante prelievo del liquido sinoviale e/o imaging ecografico. In alcuni casi (ad es., accesso del paziente al pronto soccorso), la stessa presa in carico è responsabilità del reumatologo.

Dopo che è stata posta diagnosi, il MMG

dovrebbe discutere con il paziente circa la malattia, chiarendone i meccanismi, i fattori di rischio e sottolineando particolarmente l'importanza di una corretta aderenza alla terapia anche durante le fasi asintomatiche. Allo stesso tempo, è fondamentale che il MMG valuti la presenza delle altre condizioni patologiche tipicamente associate all'uricemia, segnatamente malattia cardiovascolare, malattie metaboliche e danno renale¹.

Trattamento dell'iperuricemia

Il trattamento dell'iperuricemia e della gotta si basa su modifiche dello stile di vita (dieta, attività fisica) e sulla terapia farmacologica. Tuttavia, le recenti linee guida EULAR (*European League Against Rheumatism*) mettono in luce come gli interventi sullo stile di vita, per quanto utili a livello preventivo e per il benessere generale del paziente, abbiano un'efficacia nel complesso assai modesta nella riduzione dell'uricemia⁷.

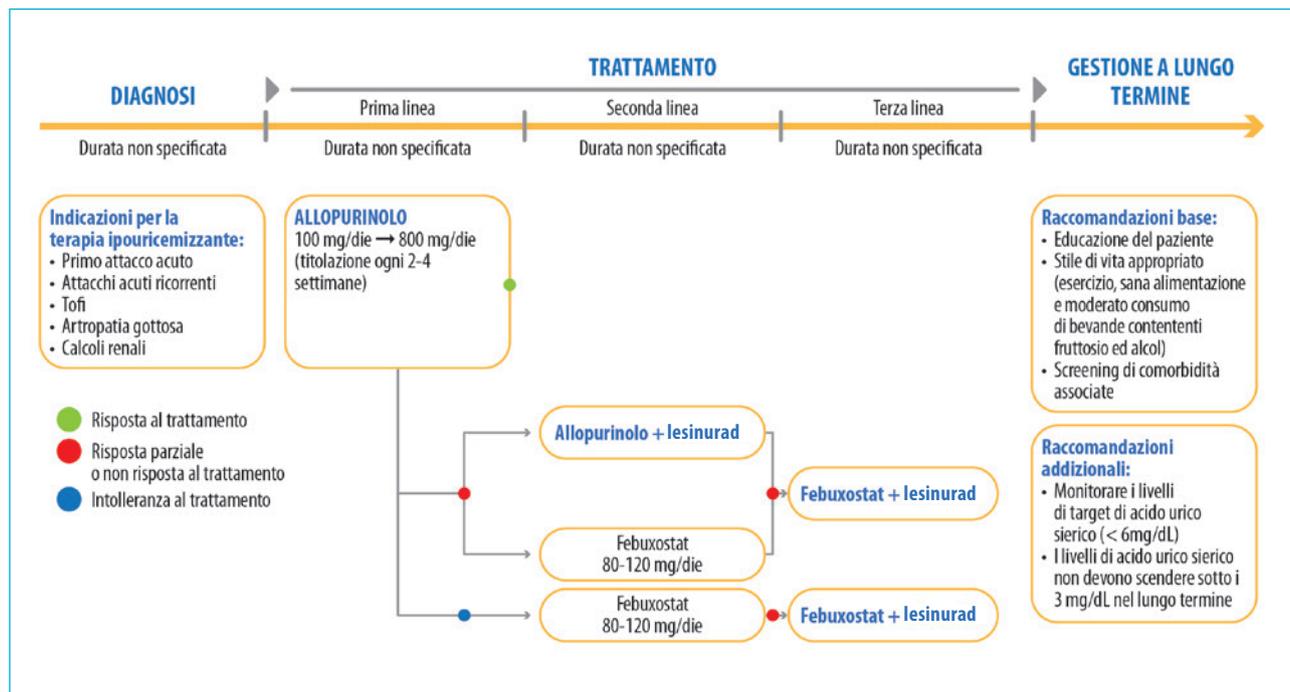
Per quanto concerne il trattamento farmacologico, va innanzitutto evidenziato come l'iperuricemia sia una condizione reversibile: l'obiettivo terapeutico nel trattamento della gotta, oltre a quello di gestire il dolore della fase acuta, è infatti quello di ridurre i livelli plasmatici di acido urico al di sotto

del limite di solubilità in modo da impedire la formazione di nuovi cristalli e "sciogliere" i depositi già esistenti, per ottenere un conseguente beneficio clinico⁷. Tuttavia, nonostante l'apparente semplicità di questa strategia e la sua efficacia, il trattamento dell'iperuricemia nella pratica clinica non è ottimale. Infatti, solo il 30% dei MMG monitora adeguatamente i livelli plasmatici di acido urico nei pazienti gottosi, nonostante il continuo monitoraggio sia fondamentale¹. Inoltre, spesso i pazienti decidono spontaneamente di interrompere la terapia, soprattutto durante la fase asintomatica. Di conseguenza, è importante che il MMG e il reumatologo enfatizzino, nel corso dei loro incontri con il paziente, la necessità di un'aderenza ottimale.

Le già citate linee guida EULAR, pubblicate nel 2017, raccomandano come la terapia dell'iperuricemia debba essere instaurata a partire dal primo attacco acuto e quindi proseguita nel tempo (Fig. 3)⁷. In particolare, devono essere prescritti farmaci anti-infiammatori (colchicina, FANS, corticosteroidi) per la gestione della fase acuta e molecole in grado di ridurre la concentrazione di acido urico (*urate lowering therapy*, ULT) da mantenere per lungo tempo e tal-

FIGURA 3.

Algoritmo semplificato per la gestione di iperuricemia e gotta secondo le linee guida EULAR, adattato al contesto italiano⁷.



volta per tutta la vita del paziente. L'obiettivo della ULT è ridurre i livelli di acido urico al di sotto di 6 mg/dl, o addirittura al di sotto dei 5 mg/dl in caso di malattia grave o in presenza di tofi.

Le linee guida EULAR indicano come ULT gli inibitori della xantina-ossidasi (XOI), l'enzima che produce acido urico. La ULT di prima linea è rappresentata da allopurinolo, una molecola considerata efficace e supportata da un'ampia esperienza clinica. Tuttavia, nei trial clinici è emerso come fino alla metà dei pazienti non raggiunge i livelli target di acido urico con il solo allopurinolo¹.

Alla luce di questo, è importante tenere in considerazione che la causa predominante dell'iperuricemia sia da attribuire a difetti nella sua escrezione, piuttosto che alla sua ridotta produzione. Un numero sempre crescente di solide evidenze indica come il ricorso a un approccio fisiologico che agisca su entrambe le cause dell'iperuricemia – sovrapproduzione e insufficiente escrezione – aiuti a migliorare il controllo della malattia, aumentando la probabilità di raggiungere i livelli target di acido urico.

Di conseguenza, nei pazienti che non raggiungono il target di acido urico con il trattamento di prima linea (allopurinolo), le stesse linee guida EULAR introducono, oltre alla possibilità di passare a febuxostat, l'opzione di aggiungere ad allopurinolo un

farmaco in grado di aumentare l'escrezione di acido urico.

Lesinurad (Zurampic®, Grunenthal) è il primo membro di una nuova classe di uricosurici selettivi e al momento è l'unica molecola di tale classe con uno sviluppo clinico completo. Questo farmaco inibisce i trasportatori URAT1 e OAT4, riducendo quindi il riassorbimento di acido urico a livello renale, potenziandone così l'escrezione (Fig. 4). Si tratta di una molecola somministrabile, in associazione ad allopurinolo o febuxostat, per via orale al dosaggio approvato di 200 mg/die, caratterizzata da un buon profilo di tollerabilità e un limitato rischio di interazioni farmacologiche. L'autorizzazione per l'immissione in commercio di lesinurad si è basata sui risultati di tre ampi trial di fase III. Gli studi in associazione ad allopurinolo CLEAR 1 e CLEAR 2, sono trial multicentrici, randomizzati in doppio cieco e controllato con placebo condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di lesinurad a due diversi dosaggi (200 o 400 mg/die) + allopurinolo *versus* allopurinolo in monoterapia in pazienti non responder ad allopurinolo (sUA > 6,5 mg/dL a dosi stabili di allopurinolo)^{8,9}. L'aggiunta di lesinurad ha raddoppiato la percentuale di pazienti a target rispetto alla monoterapia con l'inibitore della xantina-ossidasi (rispettivamente, 55 e 26% – differenza % 0,29 (IC 95%: 0,23-0,36). Non sono state evidenziate particolari considerazioni di sicurezza. Un terzo

studio, il trial CRYSTAL, ha invece confrontato la combinazione di lesinurad (200 o 400 mg/die) e febuxostat con il solo febuxostat in pazienti con gotta tofacea¹⁰. Come per allopurinolo, nei pazienti non responder a febuxostat l'aggiunta di lesinurad ha permesso a una maggiore percentuale di pazienti di raggiungere i livelli target di acido urico, senza particolari considerazioni di sicurezza. Infine, occorre ricordare che l'efficacia di lesinurad e il suo buon profilo di tollerabilità, confrontabile a quello della monoterapia con XOI, si sono mantenuti nella fase di estensione dei trial – fino a un totale di 24 mesi di trattamento – con una continua diminuzione dell'incidenza di *flares* e una progressiva riduzione dei depositi di urato¹.

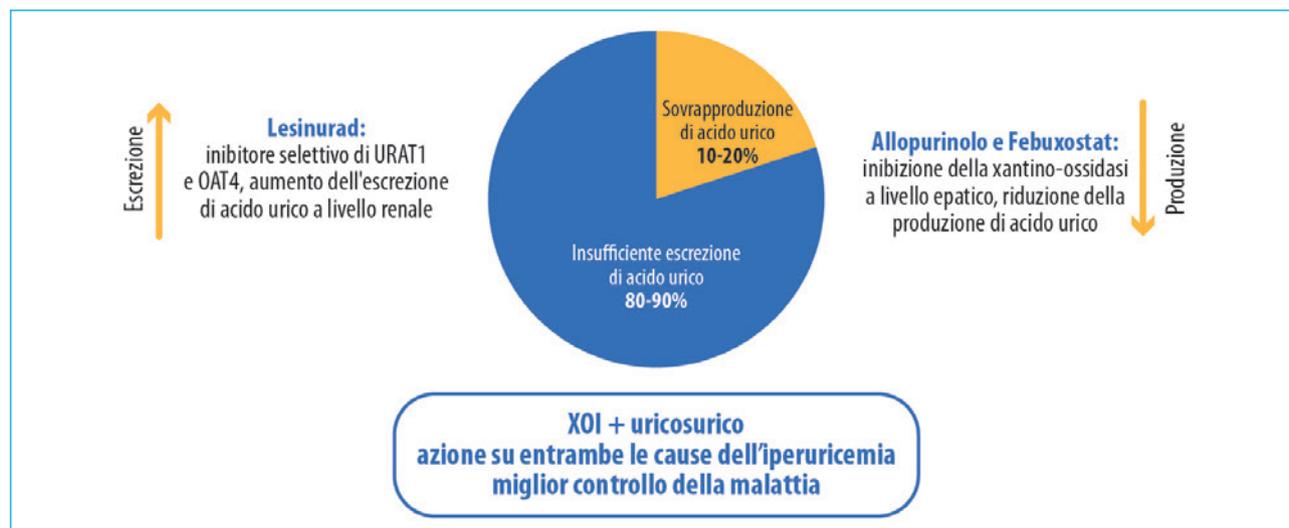
Sulla base di questi dati, è possibile concludere come lesinurad, in associazione con un inibitore della xantina-ossidasi, consente di agire su entrambe le cause dell'iperuricemia e aiuta a migliorare il controllo della malattia⁹. L'efficacia di lesinurad si basa sul suo forte razionale farmacologico, che prevede l'inibizione del riassorbimento dell'acido urico, piuttosto che la riduzione della sintesi di questa molecola. Inoltre, con il supporto del reumatologo lesinurad può essere parte di schemi di trattamento personalizzati.

Conclusioni

La gotta è storicamente conosciuta come

FIGURA 4.

Meccanismo complementare degli inibitori della xantina ossidasi (allopurinolo, febuxostat) e lesinurad.



una patologia articolare, relativamente semplice da trattare. Tuttavia, un numero sempre maggiore di evidenze mostra come la gotta – e il suo fattore scatenante, l'iperuricemia – sia in realtà una patologia metabolica, associata a un aumento marcato di sviluppare danno d'organo.

Nella pratica clinica quotidiana, la gestione della gotta è spesso subottimale, nonostante la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche efficaci. In particolare, il MMG – con il supporto del reumatologo – deve focalizzarsi su una pronta diagnosi della patologia e la conseguente istituzione di una terapia appropriata, da proseguire nel tempo e che tenga conto dei presupposti fisiopatologici alla base della malattia. Parimenti, è importante che il MMG presti grande attenzione alle possibili comorbidità associate alla gotta e dipendenti anche dall'aumento nella concentrazione plasmatica di acido urico, un nuovo importante target terapeutico nella medicina attuale.

Bibliografia

- 1 Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. *Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice.* *Curr Med Res Opin* 2018;34:1411-7.
- 2 Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. *Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study.* *Ann Rheum Dis* 2013;72:694-700.
- 3 Bardin T, Richette P. *Definition of hyperuricemia and gouty conditions.* *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:186-91.
- 4 Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. *Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia.* *Nat Commun* 2012;3:764.
- 5 Scire CA, Manara M, Cimmino MA, et al. *Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR).* *Arthritis Res Ther* 2013;15:R101.
- 6 Degli Esposti L, Desideri G, Saragoni S, et al. *Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy.* *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:951-61.
- 7 Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. *2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout.* *Ann Rheum Dis* 2017;76:29-42.
- 8 Saag Kg, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. *Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study).* *Arthritis Rheumatol* 2017;69:203-12.
- 9 Bardin T, Keenan Rt, Khanna PP, et al. *Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study).* *Ann Rheum Dis* 2017;76:811-20.
- 10 Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. *Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial.* *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1903-13.

Le spese di pubblicazione e il supporto di medical writing (Dr. L. Giacomelli, PhD) sono state supportate da Grunenthal

Tossicità da immunoterapia e gestione degli eventi avversi immuno-relati: il medico di medicina generale incontra l'oncologo

Federica Bertolini

U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena



Immunotherapy toxicity and management of immune-related adverse events: the general practitioner meets the oncologist

Summary. Immunotherapy has recently been introduced in clinical practice as a promising cancer treatment and has increased overall survival in different tumor types. By activating the immune system, immune checkpoint blockade can have pro-inflammatory side effects, defined "immune-related" adverse events (IR-AEs). Although any organ system can be affected, IR-AEs most commonly involve the gastrointestinal tract, skin, liver and endocrine glands. In this article, we focus on clinical management of IR-AEs and on how the family doctor may help the oncologist to manage them.

Introduzione

L'immunoterapia (IT) è stata recentemente inserita nell'armamentario terapeutico dell'oncologo ed è attualmente prescrivibile in diversi istotipi tumorali, tra cui il melanoma e il tumore del polmone (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) (Tab. I). Una delle sfide che ha dovuto affrontare l'oncologo con l'avvento dell'IT è stata quella di saper riconoscere e gestire una tossicità completamente nuova e diversa da quella della chemioterapia o dei farmaci a bersaglio molecolare mirato; gli eventi avversi, infatti, non sono causati dall'azione diretta del farmaco sugli organi sani, ma da una iperattivazione del sistema immune. Il saper riconoscere gli eventi avversi immu-

no-relati (EA-IR) non è sempre semplice perché non sono specifici verso un organo o un apparato; infatti potenzialmente tutti gli organi possono essere bersaglio di tossicità (Fig. 1) e le manifestazioni cliniche degli EA-IR possono entrare in diagnosi differenziale con altre condizioni morbose frequenti nel paziente neoplastico, come eventi infettivi o paraneoplastici. La consapevolezza e il riconoscimento di questi EA-IR è fondamentale per la loro gestione, perché prima vengono riconosciuti, prima si interviene e più si riduce il rischio di dover interrompere definitivamente il trattamento. Di seguito verranno riportate le domande più frequenti che l'oncologo ha iniziato a porsi da quando ha iniziato

a prescrivere l'IT e di come il medico di base, conoscendo le problematiche che l'oncologo incontra tutti i giorni, può essere un attore fondamentale nella gestione degli EA-IR¹.

Meccanismo eziopatogenetico degli EA-IR

L'IT ha un meccanismo d'azione che si basa sul potenziamento del sistema immune, in particolare gli inibitori dei checkpoint immunitari agiscono bloccando i down-regolatori dell'immunità, come CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) oppure PD1 (*Programmed cell Death-1*) o PDL1, il suo ligando. Gli EA-IR hanno una eziopatogenesi non del tutto chiarita, ma si pensa possano manifestarsi a causa di un'alterazione dell'omeostasi immunologica provocata dall'utilizzo di questi farmaci a seconda del bersaglio che vanno a inibire. CTLA-4, ad esempio, inibisce l'attivazione della risposta immune attenuando l'attivazione dei linfociti T a uno step prossimale della cascata immunitaria, mentre PD1-PDL1 agiscono in una fase successiva della cascata, a livello degli organi periferici^{2,3}. Le funzio-

TABELLA I.

Farmaci immunoterapici approvati da AIFA e relative indicazioni.

Nome farmaco	Bersaglio	Patologia
Ipilimumab	Anti CTLA4	Melanoma
Nivolumab	Anti PD1	Melanoma; NSCLC; rene; H&N
Pembrolizumab	Anti PD1	Melanoma; NSCLC
Atezolizumab	Anti PDL1	NSCLC

ni distinte di CTLA-4 e PD1 si riflettono in una diversa tossicità immuno-relata a seconda del target che viene colpito. Gli EA-IR più frequenti sono la colite, la tossicità cutanea, endocrina, epatica e polmonare: colite e ipofisite sono più frequenti nei pazienti trattati con inibitori di CTLA-4 (es. ipilimumab), mentre polmonite e tiroidite nei pazienti trattati con inibitori di PD1 (es. nivolumab, pembrolizumab) ⁴⁻⁸.

Quando si verificano gli EA-IR rispetto all'avvio del trattamento?

La maggior parte degli EA-IR solitamente compaiono entro le 6 prime settimane dall'inizio del trattamento, sebbene la tossicità dermatologica sia la prima a comparire e quella endocrina la più tardiva. In realtà, la tossicità si può manifestare in qualsiasi momento, anche una volta che l'IT è stata interrotta. Questo è il motivo per cui i pazienti devono essere monitorati anche dopo il termine del trattamento per almeno i 6 mesi successivi. Sebbene l'IT può prolungarsi anche per anni, non si è evidenziata una tossicità cumulativa con il prolungarsi del trattamento ⁹, anche se ad oggi non ci sono dati sulla tossicità tardiva, visto il relativo breve follow-up della maggior parte degli studi clinici pubblicati.

Perché gli EA-IR si verificano solo in alcuni pazienti e non in altri?

Non è chiaro il motivo per cui alcuni pazienti manifestano gravi EA-IR a differenza di altri che hanno, per converso, una ottima tolleranza al trattamento. Una possibile spiegazione può essere legata a una diversa predisposizione all'auto-immunità per una *specifica espressione genica* del paziente, come dimostrato in una analisi retrospettiva su 453 pazienti trattati con ipilimumab per melanoma in cui uno specifico genotipo HLA-A è associato a diverso profilo di tossicità ¹⁰. Oltre ai fattori genetici, un altro filone di ricerca ha valutato *l'espressione della flora batterica gastro-intestinale*, in particolare alcune specie batteriche possono essere associate a una diversa efficacia dell'IT, quindi variazioni nella flora microbica possono influenzare l'immunità dell'o-

spite e di conseguenza anche la tossicità. Ad esempio, una predominanza di batteri del ceppo *Bacteroidetes phylum* riduce il rischio di sviluppare colite da ipilimumab ¹¹, anche se il meccanismo protettivo ancora non è noto. La manipolazione del microbiota tramite interventi dietetici specifici o l'utilizzo di probiotici al fine di ridurre il rischio di tossicità e mantenere l'efficacia dell'IT è attuale fonte di studio.

Esiste una relazione tra tossicità ed efficacia?

La comparsa di tossicità è un segnale indiretto del fatto che gli inibitori dei checkpoint immunitari hanno attivato il sistema immune del paziente, ma rimane ancora incerto se e come questa attivazione sia realmente correlata a una maggiore efficacia dei farmaci. Alcuni studi suggeriscono che i pazienti che sviluppano EA-IR abbiano tassi di risposte obiettive maggiori rispetto a chi non sviluppa tossicità, ma questi dati non sono stati confermati. È possibile, però, che alcuni EA-IR abbiano una relazione più diretta con l'efficacia e addirittura ne siano un indice. La vitiligine non è un evento avverso comune a tutti i pazienti trattati con IT, ma è specifica per il melanoma ed è una tossicità correlata a una immunità antigene-specifica e nello specifico, i pazienti che sviluppano vitiligine rispondono meglio all'IT. Gli EA-IR possono quindi variare a seconda del tipo di tumore, ma possono essere anche molto simili tra loro perché collegati a una iperattivazione del sistema immune che prescinde dall'istotipo.

Come vengono trattati gli EA-IR?

Gli EA-IR sono causati da una eccessiva stimolazione del sistema immune verso l'ospite, pertanto sono trattati efficacemente, quando di modesta entità, ritardando o sospendendo temporaneamente la somministrazione dell'IT e utilizzando i glucocorticoidi per via orale che inducono temporanea immunospressione. In casi più gravi il paziente solitamente viene ospedalizzato per permettere la somministrazione endovenosa degli steroidi e in questi casi il trattamento è in genere definitivamente

interrotto ¹²⁻¹⁶. Esistono algoritmi specifici che guidano il clinico nella gestione della tossicità immuno-relata a seconda del grado e della tipologia dell'EA-IR (per gli algoritmi si fa solitamente riferimento al *Risk Management Plan* – RMP del farmaco che si utilizza). Sempre più frequentemente nei centri dove si utilizza l'IT, si stanno costituendo veri e propri "gruppi multidisciplinari" con specialisti dedicati alla gestione della tossicità immuno-relata a seconda dell'organo che viene colpito (ad esempio endocrinologi, gastroenterologi, pneumologi, neurologi, ecc.). Per fare un esempio, nella colite moderata-grave può essere utilizzato infliximab, un farmaco anti TNF- α che viene solitamente prescritto dai gastroenterologi nel morbo di Crohn e rapidamente efficace in queste situazioni ¹⁷. La gestione multidisciplinare della tossicità è fondamentale per la gestione di eventi avversi rari, ma gravi e potenzialmente letali come la polmonite o la miocardite.

L'immunosoppressione riduce l'efficacia dell'IT e ha essa stessa effetti indesiderati?

Poiché l'IT funziona aumentando l'attività del sistema immune verso l'ospite, ci si è chiesti se l'immunosoppressione sistemica mediata dallo steroide usato per trattare gli EA-IR può interferire con l'efficacia terapeutica. Non esistono studi prospettici che hanno l'obiettivo di rispondere a questa domanda, tuttavia gli studi retrospettivi ci hanno dato qualche indicazione sull'efficacia in relazione all'utilizzo di steroide; mentre l'utilizzo dello steroide sembra avere un impatto negativo sull'efficacia se viene utilizzato nelle settimane precedenti dall'avvio dell'IT, così come per gli antibiotici, ciò non accade quando lo steroide viene utilizzato una volta iniziato il trattamento e soprattutto quando utilizzato per la gestione di un EA-IR ¹².

L'utilizzo degli steroidi ha di per sé problematiche di tossicità, in particolare l'utilizzo di glucocorticoidi ad alte dosi può causare iperglicemia, ritenzione idrica, ipertensione, ansia, insonnia e, se utilizzata per periodi lunghi di tempo, sindromi cushingoidi, osteoporosi, glaucoma, ipotonia muscolare, oltre ad aumento del rischio di infezioni.

È sicuro riprendere l'IT dopo il verificarsi di un EA-IR grave; la sospensione può ridurne l'efficacia?

Poiché la maggior parte degli EA-IR di grado lieve-moderato si risolvono dopo un ciclo di terapia immunosoppressiva¹², una questione aperta è relativa alla sicurezza della ripresa dell'IT dopo un EA-IR gravi. I dati prospettici da studi clinici sono limitati, poiché negli studi clinici i pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità grave dovevano sospendere definitivamente l'utilizzo degli inibitori dei check-point immunitari. Esistono invece studi retrospettivi, in particolare nei pazienti trattati con melanoma, in cui un ri-trattamento con un anti PD1 dopo che il paziente ha sviluppato un EA-IR da ipilimumab sembra non essere correlato a un incremento negli EA-IR (tasso di eventi avversi attorno al 3%)¹⁸. Questa evidenza suggerisce che la tossicità può essere specifica a seconda del farmaco utilizzato e può essere sicuro riprendere la terapia con un farmaco con diverso meccanismo d'azione. Nel NSCLC esiste un unico studio retrospettivo su 38 pazienti che hanno ripreso l'IT dopo aver eseguito un ciclo di steroide per EA-IR. In questo caso, il 24% dei pazienti ha avuto una ripresa dell'evento avverso trattato, mentre il 26% ha sviluppato un evento avverso diverso dal precedente; questa osservazione deve dare consapevolezza ai clinici del fatto che riprendere l'IT in un paziente che ha sviluppato tossicità, può mettere a rischio il paziente di recidiva dello stesso o comparsa di nuovi EA-IR¹⁹. Sebbene gli eventi successivi siano solitamente meno gravi rispetto al primo, probabilmente per un maggior monitoraggio del paziente, la decisione di riprendere il trattamento deve essere presa alla luce della severità dell'EA-IR, in base alla presenza o meno di valide alternative terapeutiche e allo stadio di malattia. Un'assoluta controindicazione alla ripresa dell'IT è la comparsa di un evento avverso che ha messo a rischio la vita del paziente, in particolare tossicità cardiaca, polmonare o neurologica. Un altro punto di discussione che ancora non è stato chiarito dai dati ad oggi a disposizione è se la sospensione della tera-

pia può influenzare negativamente il controllo della malattia neoplastica. Esistono diverse esperienze retrospettive soprattutto nel melanoma che ci dicono che sia la sopravvivenza libera da progressione, sia la sopravvivenza globale non differiscono tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento rispetto ai pazienti che hanno interrotto per tossicità²⁰.

È sicuro trattare pazienti a rischio aumentato di EA-IR?

In pratica clinica, esistono pazienti a rischio di sviluppare EA-IR perché hanno già una condizione predisponente all'autoimmunità, come i pazienti con malattie autoimmuni, trapiantati, affetti da infezioni virali croniche, i soggetti con ridotta funzionalità renale o epatica oppure gli anziani. La maggior parte dei dati che riguardano l'IT, come già riportato in precedenza, deriva dagli studi clinici che non includevano pazienti con queste caratteristiche, motivo per cui diventa difficile riuscire a esprimere un giudizio sulla tossicità in queste sottopopolazioni speciali.

In letteratura sono riportati sia case reports, sia studi retrospettivi che documentano come i *pazienti con malattie autoimmuni* possono essere trattati in sicurezza e con profilo di efficacia sovrapponibile alla popolazione generale. Sebbene questi pazienti siano a maggior rischio di sviluppare riaccerbazioni della loro condizione morbosa, gli EA-IR si sviluppano con grado lieve-moderato. Al momento è opinione comune che questi pazienti possano essere trattati se hanno una neoplasia che mette a rischio la propria vita e valutando caso per caso il rapporto rischio-beneficio del trattamento.

La tolleranza dell'IT *nei pazienti trapiantati* sia per organi solidi, sia dopo trapianto di midollo osseo non è nota e non è di facile analisi perché gli EA-IR si sovrappongono alla reazione di rigetto verso l'ospite tipica dei trapiantati.

I pazienti che *hanno infezioni virali croniche* come epatite B o C oppure HIV sono sempre stati esclusi dagli studi registrativi di IT, quindi gli EA-IR in questi pazienti sono stati poco studiati. Uno studio prospettico di Nivolumab in pazienti con epatocarcinoma ha dimostrato che il profilo di tossicità degli

infetti (HBV o HCV) era sovrapponibile ai non infetti²¹, sdoganando l'impiego dell'IT nei pazienti con epatite cronica. Nei pazienti HIV positivi i dati di letteratura sono lacunosi, ma sono stati pubblicati diversi case report di pazienti HIV con melanoma o NSCLC trattati con antiPD1 che non hanno manifestato un incremento degli EA-IR rispetto alla popolazione generale. In conclusione, i pazienti con infezioni virali croniche possono essere trattati, ma con una attenta sorveglianza e in un'ottica di gestione multidisciplinare e plurispecialistica del paziente.

Ci sono dati limitati anche sulla sicurezza dell'IT nei *pazienti con insufficienza renale o epatica*, tuttavia il fatto che questi farmaci non vengono metabolizzati né dal rene, né dal fegato ne rende sicuro il loro impiego anche in questi sottogruppi.

I *soggetti anziani* sono sicuramente poco rappresentati negli studi clinici, ma i dati che provengono sia da studi prospettici, sia da studi retrospettivi suggeriscono che l'efficacia dell'IT è simile rispetto ai soggetti più giovani, senza che ci sia un incremento nella tossicità²², quindi l'età di per sé non deve essere un fattore di esclusione per un trattamento con IT.

Conclusioni

L'IT è entrata a tutto diritto nell'armamentario terapeutico a disposizione dell'oncologo e con una generale migliore tollerabilità rispetto alla chemioterapia. Nonostante ciò, l'IT può causare EA-IR che vanno dapprima riconosciuti, poi gestiti. La maggior parte degli EA-IR ha una risoluzione completa senza reliquati, salvo le endocrinopatie che sono le uniche che possono causare deficit permanenti (ad esempio la necessità di dover assumere terapia sostitutiva se permane deficit della funzionalità ipofisaria). Fortunatamente, le morti tossiche sono estremamente rare, anche se possibili soprattutto in caso di miocardite, polmonite, colite o eventi neurologici. In conclusione, visto l'ampio impiego e l'esperienza clinica via via crescente con questi farmaci, sarà sempre più importante coinvolgere il medico di base e gli specialisti ospedalieri al fine di condividere le diverse esperienze e professionalità per gestire al meglio i nostri pazienti trattati con l'IT.

Take home message

1. L'immunoterapia ha un profilo di tossicità globalmente migliore rispetto alla chemioterapia
2. Il riconoscimento precoce degli EA-IR è la chiave nella gestione della tossicità da immunoterapia perché permette un trattamento tempestivo e riduce il rischio di interruzione definitiva del trattamento
3. Pur esistendo algoritmi specifici per ogni tipo di tossicità, in linea generale nelle tossicità di grado lieve si rimanda la somministrazione del farmaco e, se l'evento si risolve, si può riprendere il trattamento; viceversa se l'evento è più serio (tossicità lieve, ma prolungata nel tempo oppure seria) si pratica lo steroide ad alte dosi, seguendo gli algoritmi specificati nell'RMP dei farmaci
4. La creazione di gruppi multidisciplinari ospedale-ospedale, ma anche ospedale-territorio è fondamentale per una corretta gestione degli EA-IR

Bibliografia

- 1 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. *Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade*. N Engl J Med 2018;378:158-68.
- 2 Krummel MF, Allison JP. *CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells*. J Exp Med 1996;183:2533-40.
- 3 Boussiotis VA. *Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway*. N Engl J Med 2016;375:1767-78. 5.
- 4 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. *Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med 2015;372:2521-32.
- 5 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. *Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma*. N Engl J Med 2015;373:23-34.
- 6 Khoja LDD, Wei-Wu Chen T, Siu LL, et al. *Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review*. Ann Oncol 2017;28:2377-85.
- 7 Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. *Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy*. J Clin Oncol 2017;35:709-17.
- 8 Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. *Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol 2017;28:583-9.
- 9 Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. *Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab*. J Clin Oncol 2014;32:1020-30.
- 10 Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. *Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials*. Cancer Immun 2010;10:9.
- 11 Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al. *Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis*. Nat Commun 2016;7:10391.
- 12 Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. *Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma*. J Clin Oncol 2017;35: 785-92.
- 13 Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. *Toxicities of immunotherapy for the practitioner*. J Clin Oncol 2015;33:2092-9.
- 14 Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. *Treatment of the immune-related adverse effects of immune check-point inhibitors: a review*. JAMA Oncol 2016;2:1346-53.
- 15 Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. *Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination*. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:473-86.
- 16 Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2017;28:Suppl 4:iv119-iv142.
- 17 Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. *Nivolumab-induced colitis treated by infliximab*. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:e80-1.
- 18 Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. *Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab*. Ann Oncol 2017;28:368-76
- 19 Santini F, Rizvi H, Wilkins O, et al. *Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy*. J Clin Oncol 2017;35:Suppl:2012 (abstract).
- 20 Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. *Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials*. J Clin Oncol 2017;35:3807-14
- 21 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. *Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial*. Lancet 2017;389:2492-502.
- 22 Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, et al. *Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma*. Oncologist 2017;22:963-71.

L'impiego di L-acetil-carnitina nel dolore neuropatico e nel *mixed pain*

Alberto Magni¹, Diego Fornasari², Stefano Jann³

¹ Responsabile Nazionale Politiche Giovanili SIMG; ² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano; ³ Unità Operativa Complessa di Neurologia, Ospedale di Vaio

Introduzione

Il dolore che origina dall'attivazione fisiologica di recettori nervosi specifici (nocicettori) è una sensazione familiare, frequente, che ha la funzione di evitare l'esposizione dell'organismo a eventi dannosi (dolore nocicettivo). Mentre il dolore nocicettivo è legato all'attivazione fisiologica dei recettori ed è quindi a sistema nervoso intatto, il dolore neuropatico (DN) insorge come conseguenza diretta di una lesione o malattia che colpisce il sistema somato-sensoriale. Il DN deve quindi avere una distinta distribuzione neuroanatomica plausibile e vi deve essere una storia indicativa di una rilevante lesione o malattia che colpisca il sistema somato-sensoriale periferico o centrale.

Le sindromi dolorose neuropatiche si possono suddividere in base alla localizzazione della patologia neurologica.

Si distinguono sindromi dolorose neuropatiche centrali, provocate da: 1) una lesione all'encefalo, e in particolare alla via spino-talamo-corticale (dolore talamico in esiti di infarto cerebrale), 2) o da una lesione del midollo spinale (dolore post-lesione traumatica midollare) 3) oppure da una patologia diffusa del sistema nervoso centrale (dolore in sclerosi multipla); e sindromi dolorose neuropatiche periferiche, quali 4) le polineuropatie dolorose (esempio: polineuropatia diabetica dolorosa), o 5) le sindromi nevralgiche lancinanti (esempio: nevralgia trigeminale), 6) oppure il dolore conseguente alla formazione di un neuroma (dolore del moncone in esiti di amputazione), 7) o infine le sindromi dolorose da intrappolamento del nervo (la sindrome del tunnel carpale).

In alcuni casi la sede della lesione neurologica non è chiaramente definita, e interessa probabilmente sia il sistema nervoso centrale che quello periferico, come 8) nelle sindromi da avulsione delle radici nervose (la sindrome da avulsione traumatica del plesso brachiale) o 9) nell'infezione da herpes zoster (nevralgia post-erpetica).

La corretta diagnosi eziopatogenetica del dolore può permettere un trattamento precoce di malattie neurologiche gravi e invalidanti (esempio: dolore da compressione nervosa da parte di una neoplasia). Talvolta il trattamento della malattia neurologica si riflette anche in una remissione del dolore. L'identificazione della sede della lesione che produce dolore completa le indagini sulla malattia neurologica di base.

Alla base della diagnosi di dolore neuropatico vi è un percorso diagnostico che prende il via chiaramente dall'anamnesi del paziente. Questi riferisce un disturbo non familiare, la sensazione di pelle addormentata, di gonfiore, oppure di trazione-fasciatura. Spesso riferisce un concomitante formicolio, oppure una fastidiosa sensazione di freddo o caldo. Il dolore ha caratteristiche urenti, superficiale o profondo, può essere crampiforme, lancinante, talora parossistico tipo scossa elettrica, talora a punture di spillo. Caratteristico è il dolore che insorge in conseguenza dello sfioramento della cute.

La presentazione del dolore può essere così schematizzata in due forme principali: spontaneo, non indotto da stimolo, ed evocato, provocato da stimoli sensoriali e quindi riproducibile durante l'esame del paziente.

Il dolore neuropatico deve essere quantificato con l'aiuto di scale di misurazione dei

suoi aspetti¹. I sistemi di misurazione variano dai più semplici con analogo visivo, scale numeriche o verbali relative all'intensità del dolore, all'impedimento funzionale e alla qualità di vita del paziente. La VAS (*Visual Analogue Scale*) ove su una linea che va da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore possibile) il paziente deve indicare la propria sintomatologia dolorosa, o utilizzando una NRS (*Numeric Rating Scale*) in cui sono invece segnalati i punti da 0 a 10, e sempre il paziente deve indicare il proprio dolore.

Non è sempre facile discriminare il dolore nocicettivo da quello neuropatico, soprattutto nelle forme miste, in cui entrambi i dolori sono presenti (pensiamo alle radicolopatie). In tali situazioni ci vengono in aiuto dei questionari semplici (*screening tools*) che permettono con una buona approssimazione di evidenziare la componente neuropatica del dolore. Sono numerosi (*ID Pain*, *Pain Detect*, DN4) ma quello più utilizzato anche per semplicità e rapidità di utilizzo è il DN4 (Fig. 1). Nell'arco di pochi minuti permette di diagnosticare il dolore neuropatico con 83% sensibilità e con 90% specificità². L'esame neurologico parte dall'osservazione del paziente: volto, mimica, posture, "pain behaviour", interazioni con l'ambiente e le persone. L'ispezione del territorio dolente mostra che in sede di dolore spesso non vi sono alterazioni tissutali. Talvolta si osserva distrofia cutanea e osteoporosi. Accanto ai disturbi sensitivi, negativi o positivi, vanno ricercati deficit motori che spesso coesistono. Altrettanto importante è evidenziare la presenza di deficit o di iperattività del sistema nervoso vegetativo.

Accanto al dolore spontaneo, descritto dal paziente, assai importante è la ricerca del

FIGURA 1.

Questionario DN4 (da Bouhassira et al., 2005, traduzione italiana a cura di A. Caraceni, E. Zecca, C. Martini).

Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:

Intervista al paziente

Domanda 1: Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?

1.	Bruciante/urente	Sì	No
2.	Sensazione di freddo doloroso	Sì	No
3.	Scosse elettriche	Sì	No

Domanda 2: Il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?

4.	Formicolio	Sì	No
5.	Punture di spillo	Sì	No
6.	Intorpidimento	Sì	No
7.	Sensazione di prurito	Sì	No

Esame del paziente

Domanda 3: Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?

8.	Ipoestesia al tatto	Sì	No
9.	Ipoestesia alla puntura	Sì	No

Domanda 4: Nell'area il dolore può essere causato o peggiorato dallo:

10.	Sfioramento della pelle	Sì	No
-----	-------------------------	----	----

dolore evocato. L'iperalgia e l'allodinia sono le due manifestazioni di dolore indotto più frequenti e tipiche nel DN, seppur non patognomoniche, potendosi osservare anche in casi di dolore nocicettivo. Nell'iperalgia stimoli solitamente dolorosi producono un dolore di intensità aumentata. Nell'allodinia stimoli normalmente non dolorosi provocano dolore. Distinguiamo l'iperalgia e l'allodinia in base allo stimolo. Tale stimolo può essere termico, meccanico dinamico – o da sfregamento, meccanico o da pressione di un oggetto che produce il dolore.

L'esame clinico può essere completato da indagini neurofisiologiche e morfologiche. Alcune sono in grado di evidenziare deficit a carico delle fibre di grande calibro A beta (ENG, PESS), altre evidenziano maggiormente i deficit a carico delle fibre A delta (potenziali evocati laser, LEP) o delle fibre C (biopsia cutanea). Altre tecniche ancora esplorano entrambe le afferenze sensitive e in particolare la soglia di stimolazione, ma necessitano della collaborazione del paziente (*Quantitative Sensory Testing*, QST).

Di estrema importanza in alcune condizioni le tecniche di neuroimaging e in particolare la RMN. Ovviamente in tutte le patologie

centrali (encefalo e midollo) e in condizioni di dolore misto (radicolopatie). Stanno però migliorando le tecniche di imaging anche del plesso e del nervo anche se ci troviamo ancora in una fase iniziale.

Numerose società scientifiche e istituzioni hanno contribuito alla stesura di linee guida riguardo al trattamento del DN nelle diverse patologie in cui questo si manifesta (EFNS, IASP, NICE, Mayo Clinic). Tutte le linee guida sono concordi a suddividere i farmaci in prima, seconda e terza linea in base alle evidenze di letteratura su efficacia e tollerabilità³.

Tra i farmaci di prima linea troviamo gli antidepressivi triciclici (amitriptilina), gli antidepressivi serotoninergici e noradrenergici (SNRI quali duloxetina e, con attenzione, venlafaxina) e alcuni antiepilettici (gabapentin e pregabalin). Recentemente la L-acetil carnitina (LAC) è stata inserita tra i farmaci di prima linea nelle linee guida della Mayo Clinic⁴. Alcuni oppiacei quali l'ossicodone e il tramadolo si trovano tra la prima e la seconda linea, soprattutto per tollerabilità. Gli altri oppiacei sono in terza linea e devono essere utilizzati solo in assenza di risposta alle prime due linee di trattamento. Vi

sono poi alcuni farmaci efficaci in particolari tipi di DN quali carbamazepina e oxcarbazepina nel dolore parossistico della nevralgia trigeminale. Quando il DN appare localizzato, cioè l'area di dolore non è superiore a un foglio A4, si possono utilizzare trattamenti locali quali patch di lidocaina al 5%, patch di capsaicina all'8%, infiltrazioni di tossina botulinica.

Da ultimo, visto che la risposta dei singoli farmaci non è quasi mai risolutiva, si possono utilizzare combinazioni dei farmaci stessi (duloxetina e pregabalin, ad esempio, o LAC e altri farmaci di prima linea).

L'inquadramento del dolore nelle neuropatie periferiche

Il problema dolore determina un rilevante carico di lavoro nel *setting* della Medicina Generale essendo uno dei principali motivi di contatto medico di medicina generale (MMG)-paziente e produce un impatto significativo sulla salute delle persone, con rilevanti ripercussioni sociali ed economiche. Nell'arco di un anno i pazienti che afferiscono ai nostri studi per dolore moderato-severo acuto e cronico, rappresentano 8-10% del totale della popolazione in carico. La maggior parte degli accessi avviene dopo i 50 anni con una netta e crescente prevalenza del sesso femminile⁵.

Sulla base della valutazione del dolore fatta alla diagnosi del paziente e misurata mediante scala NRS dei pazienti che accedono all'ambulatorio del MMG per disturbi non differibili (problema che ha modificato in breve le condizioni di benessere del paziente e che: viene percepito dal paziente come "urgente") è emerso il 42% dei pazienti (esclusi i pazienti con infezioni delle alte vie respiratorie) presentava come sintomo principale il dolore⁶.

Di fronte a questo importante carico di lavoro si è reso necessario nel *setting* della Medicina Generale promuovere un metodo di inquadramento e tipizzazione del dolore del paziente che abbia i seguenti obiettivi:

1. *tipizzare il dolore* nelle sue componenti con particolare riferimento all'origine della lesione che determina lo stimolo algico (*Pain Generator*);
2. *misurare le dimensioni* dello stimolo doloroso (intensità, impatto sulle attività quotidiane, tollerabilità del sintomo);

3, *impostare una terapia medica e un percorso diagnostico terapeutico coerente con la tipizzazione e la misurazione delle dimensioni dello stimolo doloroso.* La tipizzazione del dolore ha come obiettivo principale la classificazione dello stesso in due categorie, a seconda dell'origine della lesione che determina lo stimolo algico, in *dolore nocicettivo* e *dolore neuropatico*. Il dolore nocicettivo può a sua volta essere suddiviso in dolore nocicettivo infiammatorio e in dolore nocicettivo meccanico- strutturale.

Dolore nocicettivo infiammatorio e meccanico strutturale

Per dolore nocicettivo si intende un dolore che origina da un danno tissutale (con esclusione del tessuto nervoso) e che determina un'attivazione dei nocicettori; il dolore nasce pertanto a livello dei tessuti (somatici o viscerali) ed è caratterizzato dall'integrità del sistema somatosensoriale deputato alla conduzione degli impulsi dolorosi. Nel caso del dolore nocicettivo infiammatorio a livello del tessuto si ha un danno che determina il rilascio dei mediatori dell'infiammazione (che determinano una sensibilizzazione periferica del nocicettore tissutale). Tale sensibilizzazione è alla base del fenomeno di allodinia primaria, che può consentire al medico di avere conferma della natura infiammatoria del dolore. Il dolore nocicettivo infiammatorio deve essere distinto dal dolore nocicettivo meccanico-strutturale: in questo le modificazioni anatomiche, come quelle che possono avvenire in un'articolazione colpita da processi degenerativi, determinano un sovrvertimento che espone il nocicettore a stimoli di intensità elevata; in questo caso non è pertanto presente allodinia primaria.

Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è definito come "il dolore causato da una lesione o da una malattia del sistema nervoso somatosensoriale" ⁷. Tappa fondamentale per tipizzare il dolore come neuropatico è valutare l'integrità del sistema somatosensoriale, ossia l'integrità delle fibre coinvolte nella trasmissione dell'impulso doloroso dalla sede del

dolore al midollo spinale. Mediante un semplice strumentario (un batuffolo di cotone, una graffetta e una provetta di acqua calda) si possono valutare le tre vie di conduzione del sistema somatosensoriale all'interno dell'area di dolore descritta dal paziente:

- le *fibre A-beta* responsabili del tatto e della vibrazione (percezione dello stimolo tattile a una leggera pressione con un batuffolo di cotone);
- le *fibre A-delta* responsabili del dolore rapido (percezione dello stimolo puntiforme alla pressione con una punta di una graffetta);
- le *fibre C* responsabili della percezione termica (percezione dello stimolo termico a un'applicazione di una provetta di acqua calda 40-42°C).

Qualora una dei tre stimoli valutati nell'area del dolore riferita dal paziente non venga percepito dallo stesso, l'integrità del sistema somatosensoriale è compromessa e si pone pertanto il sospetto di dolore neuropatico.

Mixed pain

Sebbene la suddivisione in dolore neuropatico e dolore nocicettivo sia universalmente riconosciuta e venga riportata nelle classificazioni del dolore è fonte di dibattito e di discussione una terza categoria di dolore che viene definito come *mixed pain* ("dolore miscelato"). Come descritto nel paragrafo relativo al dolore neuropatico, è stato sottolineato come il deficit del sistema somatosensoriale sia l'elemento chiave per la diagnosi di questo tipo di dolore. In alcuni casi

il deficit può essere ancora "nascosto" ed è difficile discriminare il dolore nocicettivo da un'iniziale sofferenza della fibra nervosa. In questo caso il dolore è caratterizzato da:

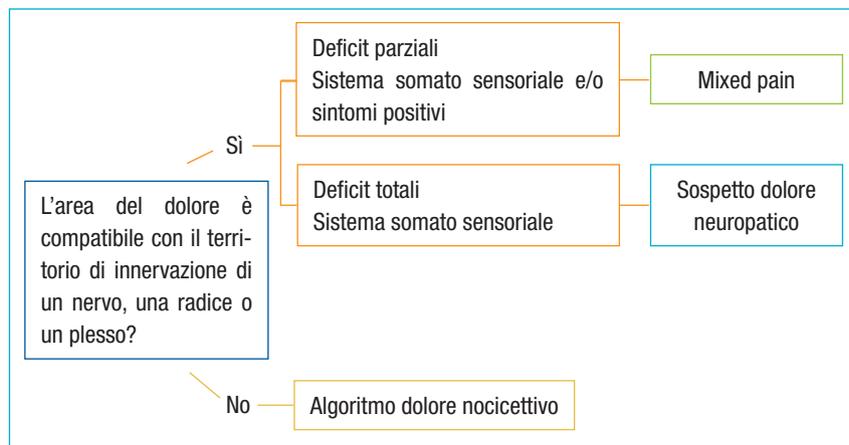
- una distribuzione del dolore compatibile con un'area di innervazione metamERICA;
- presenza (o no) di deficit parziali del sistema somatosensoriale;
- sintomi positivi spontanei nel territorio di distribuzione del dolore (ad es. punture di spillo, bruciore, scossa elettrica, formicolio) (Fig. 2).

È di frequente riscontro, nella pratica clinica quotidiana del MMG, riscontrare questa tipologia di dolore e tra le condizioni patologiche che sottendono il *mixed pain* ricordiamo la sindrome del tunnel carpale, la radicolite lombare e cervicale e la sindrome compressiva del nervo ulnare oltre ad altre patologie di riscontro meno frequente. Dal punto di vista fisiopatologico queste patologie sono caratterizzate da un iniziale processo infiammatorio a carico del nervo con coinvolgimento dello stesso e iniziale comparsa di sintomi positivi oltre che dalla comparsa di deficit parziale del sistema somatosensoriale. Il persistere della noxa patologica può determinare la lesione del sistema somatosensoriale con la conseguente evoluzione del quadro in dolore neuropatico.

Alla tipizzazione del dolore segue la scelta di una terapia appropriata e le evidenze più recenti in tema di terapia farmacologica sottolineano come la combinazione di più farmaci, che agiscono con diversi meccanismi e a diversi livelli delle vie nocicettive, determinino un guadagno in termini di

FIGURA 2.

Algoritmo semplificato metodo SIMG Dolore 360°.



efficacia analgesica. In particolare i farmaci analgesici possono essere suddivisi in 3 grandi categorie:

- farmaci analgesici ad azione *recettoriale* (nocicettore tissutale)
- farmaci analgesici ad azione sulla *fibra* (sito ectopico)
- farmaci analgesici ad azione *sinaptica* (sinapsi spinale).

Il ruolo della sinapsi spinale nella trasmissione e modificazione del dolore

La sinapsi spinale, localizzata nelle corna posteriori del midollo, tra il neurone nocicettivo o nocicettore, che raccoglie stimoli dalla periferia, e il neurone spino-talamico, che li invia ai centri di integrazione superiore, riveste un ruolo essenziale nella trasmissione del dolore, nella sua modulazione o amplificazione e nell'evoluzione verso la persistenza o la cronicità. Per tali motivi, numerosi meccanismi molecolari e cellulari presidiano l'attività di questa sinapsi, a cominciare dalle vie modulatrici discendenti. La stimolazione periferica dei neuroni nocicettivi genera treni di potenziali d'azione, la cui frequenza è proporzionale allo stimolo algico.

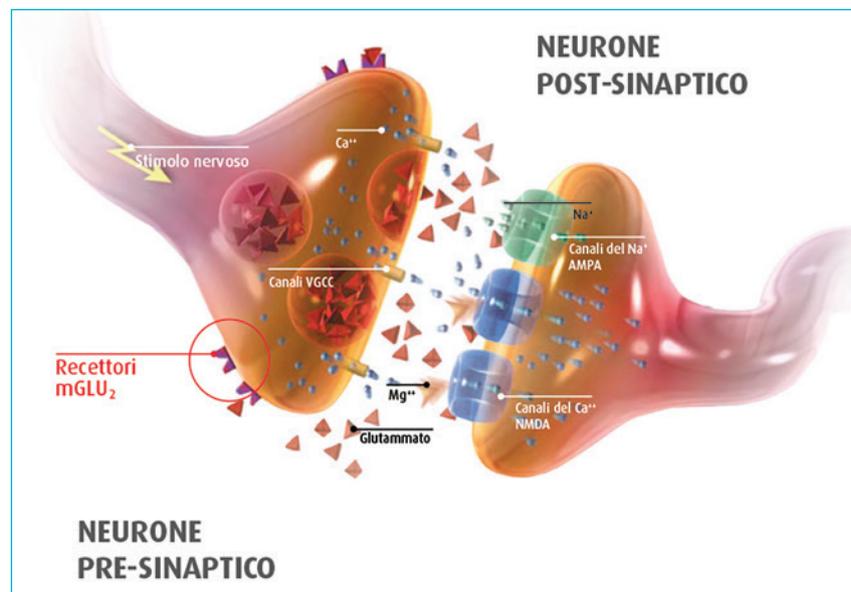
Quando i potenziali d'azione raggiungono i terminali dei nocicettori nelle corna posteriori del midollo spinale, canali del calcio voltage-dipendenti di tipo N si aprono, promuovendo la fusione delle vescicole sinaptiche e il rilascio di neurotrasmettitore. Infatti, il rilascio vescicolare di neurotrasmettitore è un fenomeno calcio-dipendente e la modulazione endogena o farmacologica di questi canali ha un impatto enorme sulla trasmissione del dolore. La sinapsi tra il nocicettore e il neurone spino-talamico è principalmente glutammatergica, anche se ATP, peptidi e NO giocano un ruolo importante. Nel dolore nocicettivo acuto il glutammato si lega principalmente ai recettori AMPA, localizzati a livello post-sinaptico sui neuroni spino-talamici. I recettori AMPA sono canali ionici ligando-dipendenti, altamente permeabili agli ioni sodio che, a loro volta depolarizzano i neuroni spino-talamici, innescando il treno di potenziali d'azione che raggiungeranno il talamo. Un'intensa e sostenuta attivazione di nocicettori causa un rilascio abbondante di glutammato e di neuropeptidi modulatori (sostanza P, CGRP

) nella sinapsi spinale, culminanti in una depolarizzazione postsinaptica maggiore e sostenuta nel tempo. Questa depolarizzazione causa l'attivazione dei recettori NMDA, l'altra classe di recettori del glutammato espressi sui neuroni spino-talamici, che hanno la proprietà di essere grandemente permeabili al calcio. I recettori NMDA sono normalmente silenti nel dolore acuto fisiologico, non sono cioè in grado di rispondere al glutammato, a causa di un "tappo" di Mg^{2+} che ne occlude il canale. Tuttavia, la depolarizzazione persistente, rimuove tale blocco, provocando l'attivazione da parte del glutammato dei recettori NMDA, con ingente di ingresso Ca^{2+} . Il calcio, come ione, partecipa a mantenere depolarizzato il neurone post-sinaptico, ma essendo anche un secondo messaggero attiva chinasi che vanno a fosforilare sul versante post-sinaptico recettori, canali ionici trasportatori, modificandone l'attività. Inoltre, le chinasi attivate possono entrare nel nucleo del neurone spino-talamico, fosforilando fattori di trascrizione e modificando l'espressione genica. Il risultato globale dell'attivazione

dei recettori NMDA è una facilitazione della trasmissione di impulsi nocicettivi, parte del fenomeno di sensibilizzazione spinale, e l'instaurarsi di fenomeni di plasticità sinaptica che preludono alla persistenza e alla cronicizzazione del dolore⁸. È pertanto evidente che fisiologicamente esistano meccanismi di controllo e modulazione del rilascio pre-sinaptico di glutammato. Un meccanismo molto frequente e generalizzato utilizzato dalle sinapsi per modulare il rilascio di neurotrasmettitore è l'utilizzo di autorecettori. Gli autorecettori sono recettori localizzati sulla membrana pre-sinaptica che vengono attivati dallo stesso neurotrasmettitore che viene rilasciato nella sinapsi. Spesso gli autorecettori hanno una funzione inibitoria sul rilascio di neurotrasmettitore promuovendo l'inibizione dei canali al calcio descritti precedentemente. Nella sinapsi spinale questa funzione è assolta da autorecettori per il glutammato, principalmente del tipo mGlu2. Tali recettori non sono dei canali ionici come AMPA e NMDA, ma sono recettori metabotropici che dopo stimolazione innescano una cascata di eventi cul-

FIGURA 3.

Sinapsi spinale. Il neurone presinaptico (nocicettore), contiene le vescicole contenenti glutammato che si fondono con la membrana presinaptica e rilasciano il neurotrasmettitore con l'arrivo dello stimolo nervoso che fa aprire per il calcio (voltage-gated calcium channels, VGCC). Il glutammato agisce post-sinapticamente sui recettori AMPA, ma se la liberazione di glutammato è massiccia, si ha rimozione del blocco di magnesio che blocca i recettori NMDA e attivazione anche di questi ultimi. I recettori mGlu2 presinaptici inibiscono il rilascio di glutammato attraverso vari meccanismi, tra cui l'inibizione di canali al calcio (da Chiechio S, Copani A, Gereau RW 4th, et al. Acetyl-L-carnitine in neuropathic pain: experimental data. CNS Drugs 2007;21(Suppl 1):31-8, mod.).



minanti nell'inibizione dei canali al calcio e nella riduzione del rilascio di glutammato. È pertanto evidente che maggiore è il numero dei recettori mGlu2 e maggiore potrebbe essere il loro effetto inibitorio sulla trasmissione del dolore (Fig. 3).

L-acetil-carnitina: un farmaco epigenetico

La L-acetil-carnitina (LAC) è una piccola molecola endogena, presente in numerosissimi tessuti, incluso il cervello. Da un punto di vista chimico la LAC è il derivato acetilato della l-carnitina, un aminoacido la cui funzione è correlata al metabolismo energetico mitocondriale. La LAC partecipa al traffico degli acidi grassi attraverso le membrane mitocondriali, lavorando come donatore di gruppi acetilici e favorendo la traslocazione degli acidi grassi nella matrice mitocondriale, dove avviene la β -ossidazione. Per questo suo ruolo, gli effetti terapeutici della LAC sono per molto tempo stati interpretati alla luce di una possibile facilitazione del metabolismo energetico. Più recentemente, la sua attività di donatore di gruppi

acetilici si è estesa a meccanismi epigenetici. L'acetilazione e la deacetilazione degli istoni, proteine associate al DNA nucleare, sono infatti processi finemente regolati da stimoli extracellulari, in cui due classi di enzimi, HAT (*Histone Acetyl Transferase*) e HDAC (*Histone DeAcetilase*), modificando lo stato di acetilazione degli istoni, favoriscono o sfavoriscono l'accesso al DNA dei fattori di trascrizione. Quando l'accesso è favorito, come conseguenza dell'acetilazione, la trascrizione e quindi l'espressione di quel gene aumenta; viceversa, quando l'accesso è diminuito o bloccato, a seguito della deacetilazione, l'espressione diminuisce o è abolita. Più recentemente si è dimostrato che gli stessi fattori di trascrizione possono essere acetilati e questo influenza, generalmente potenziandola, la capacità di stimolare l'espressione dei loro geni target. Un fattore di trascrizione la cui attività è potenziata dall'acetilazione è NF- κ B. NF- κ B è un dimero formato da due proteine, p50-p65 che si trova nel citoplasma, ancorato al suo inibitore, I- κ B. In seguito a stimoli extracellulari, il dimero si dissocia dall'inibitore, entra nel nucleo e svolge la sua funzione di rego-

latore della trascrizione, cioè dell'espressione di specifici geni. Questo fattore possiede molteplici funzioni nel sistema immunitario e nel SNC. In quest'ultima sede, si è dimostrato che NF- κ B regola l'espressione di mGlu2; dopo acetilazione del fattore e degli istoni associati al gene codificante il recettore, si osserva un importante incremento nell'espressione di mGlu2. Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che la LAC è in grado di promuovere l'acetilazione degli istoni associati al gene codificante il recettore mGlu2 e della subunità p65 di NF- κ B, provocando un aumento di recettori mGlu2 nei gangli dorsali e nelle corna posteriori del midollo spinale e svolgendo attraverso questo meccanismo un'attività analgesica⁹. È importante sottolineare che un simile meccanismo è anche alla base dell'attività antidepressiva della LAC¹⁰.

Essendo il dolore cronico spesso associato a depressione, questa duplice attività farmacologica riveste un particolare interesse. Il meccanismo d'azione fondamentale della LAC in chiave analgesica è quindi di tipo epigenetico, per sua natura generalmente lento nell'instaurarsi, ma persistente nel tempo.

FIGURA 4.

Possibile meccanismo d'azione della LAC. L'acetilazione degli istoni associati al gene codificante mGlu2 e l'acetilazione della subunità p65 promuove l'espressione di recettori mGlu2. Tale meccanismo è stato dimostrato anche per spiegare gli effetti antidepressivi della LAC (da Chiechio et al., 2018, mod.)¹⁰.

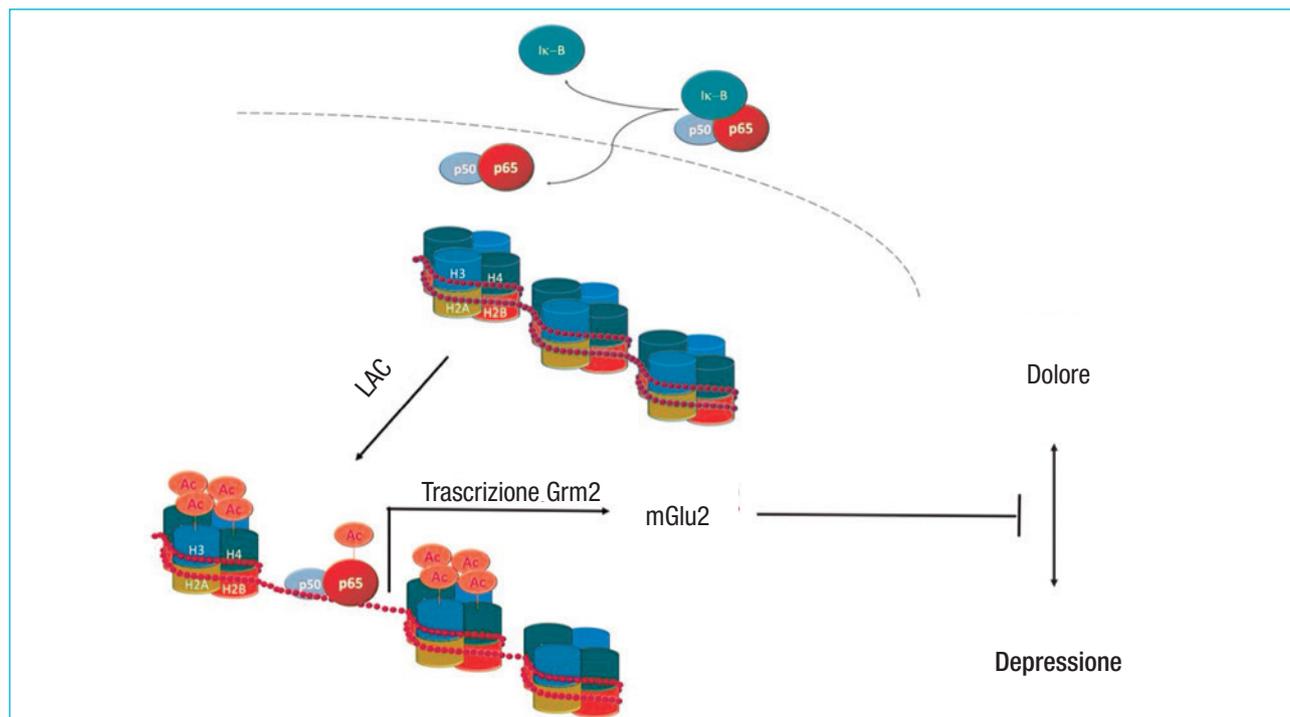
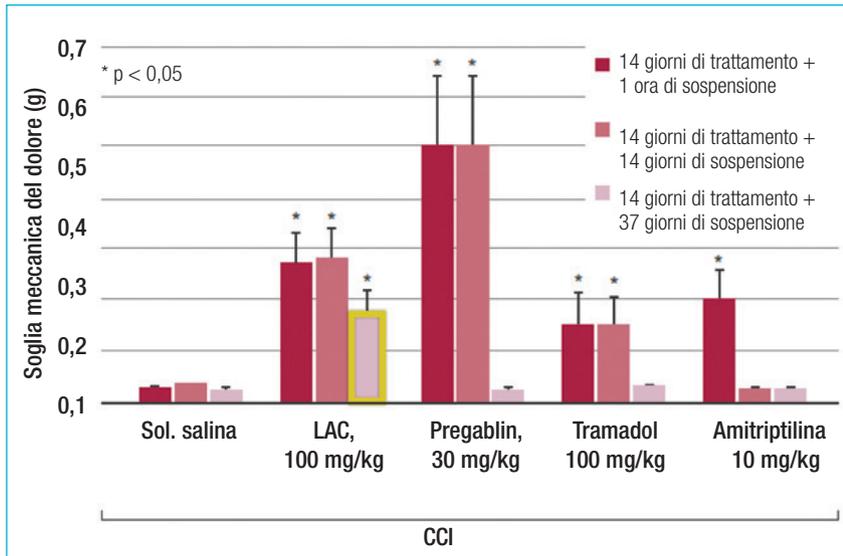


FIGURA 5.

L'azione analgesica perdura oltre il termine del trattamento.



Gli studi sperimentali confermano esattamente questa predizione: in modelli di dolore infiammatorio cronico o neuropatico, gli effetti analgesici della LAC compaiono dopo 3 giorni, ma sono massimali dopo 7 giorni; dopo sospensione del trattamento, gli effetti analgesici e antiallodinici della LAC persistono per più di 30 giorni, molto più a lungo degli effetti analgesici di pregabalin, tramadolo o amitriptilina⁹ (Fig. 5). Queste osservazioni traslate alla pratica clinica suggerirebbero una fase iniziale di “carico” con il farmaco, attraverso la somministrazione parenterale, “saltando” così la parziale deacetilazione della LAC nell’intestino e potenziando l’attuazione dei meccanismi epigenetici sopra descritti (“boost” epigenetico), e una fase di mantenimento prolungata, prima della sospensione. Numerosi studi hanno evidenziato un ruolo della LAC nella neuroprotezione, non solo attraverso un miglioramento della funzione mitocondriale, ma anche attraverso un’aumentata espressione del NGF e del suo recettore¹¹. Queste ultime proprietà rafforzano l’utilizzo della LAC nel dolore neuropatico, con particolare riferimento alle neuropatie periferiche. In tal senso, numerosi studi clinici hanno evidenziato l’efficacia terapeutica della LAC in tipi diversi di neuropatie periferiche, quali il tunnel carpale, la neuropatia diabetica dolorosa, o nelle neuropatie dei distretti cervico-brachiale e lombosacrale. In una recente metanalisi, condotta su 4 studi randomizzati controllati si è dimostrato che la LAC riduce

significativamente il dolore in forme diverse di neuropatia periferiche, con modesti effetti avversi¹².

Conclusioni

La L-acetil-carnitina (LAC) come descritto nei paragrafi precedenti agisce a due livelli:

- a livello dei gangli dorsali e nelle corna posteriori del midollo spinale svolgendo un’attività analgesica;
- a livello della fibra per il suo effetto neuroprotettivo.

Dal punto di vista farmacologico la LAC rappresenta pertanto un farmaco che agisce a più livelli delle vie nocicettive e per il suo profilo di sicurezza e tollerabilità può essere impiegato da solo o in combinazione con altri farmaci analgesici.

In particolare nel *mixed pain* l’utilizzo di LAC può essere impiegato in associazione a farmaci analgesici ad azione recettoriale (FANS, COX2 inibitori o steroidi) oltre all’impiego di altri farmaci che agiscono anch’essi a livello sinaptico e di fibra.

Nel *dolore neuropatico* il LAC può essere impiegato in associazione ad altri farmaci ad azione sinaptica e di fibra; in questo caso il percorso diagnostico terapeutico del paziente deve essere condiviso dal MMG con il Centro di Terapia del Dolore di riferimento. Essendo il meccanismo analgesico della LAC di tipo epigenetico generalmente lento nell’instaurarsi (ma persistente nel tempo) nella pratica clinica si consiglia una fase

iniziale di “carico” con il farmaco, attraverso la somministrazione parenterale (“boost” epigenetico), e una fase di mantenimento prolungata con le formulazioni orali prima della sospensione.

Bibliografia

- 1 Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. Pain 2011;152:14-27.
- 2 Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. Pain 2005;114:29-36.
- 3 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol 2010;17:1113.
- 4 Watson JC, Dyck JB. *Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management*. Mayo Clin Proc 2015;90:940-51.
- 5 Piccoliori G, Pecchioli S, Sessa E, et al. *Italian Pain reSearch: una ricerca osservazionale in Medicina Generale sulla gestione del dolore moderato-severo acuto e cronico*. Rivista SIMG 2009;(3):7-14.
- 6 Fornasari D, Magni A, Bonetti G, et al. *Indagine pilota sulla gestione assistenziale e farmaco-terapeutica dei disturbi non differibili*. Rivista SIMG 2017;(1):19-24.
- 7 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. *Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria*. Neurology 2008;70:1630.
- 8 Fornasari D. *Pain mechanisms in patients with chronic pain*. Clin Drug Investig 2012;32(Suppl 1):45-52.
- 9 Notartomaso S, Mascio G, Bernabucci M, et al. *Analgesia induced by the epigenetic drug, L-acetylcarnitine, outlasts the end of treatment in mouse models of chronic inflammatory and neuropathic pain*. Mol Pain 2017;13:1-12.
- 10 Chiechio S, Canonico PL, Grilli M. *L-acetylcarnitine: a mechanistically distinctive and potentially rapid-acting antidepressant drug*. Int J Mol Sci 2018;19:11.
- 11 Traina G. *The neurobiology of acetyl-L-carnitine*. Front Biosci (Landmark Ed) 2016;21:1314-29.
- 12 Li S, Li Q, Li Y, et al. *Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS ONE 2015;10:e0119479.

Il problema disfagia nelle cure primarie

Terza parte. La disfagia orofaringea: il trattamento multidisciplinare

Sergio Riso¹, Enzo Ubaldi²

¹ Struttura Complessa Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" Novara; ² Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

La disfagia è una condizione secondaria a diverse malattie e quindi è imprescindibile l'ottimizzazione del trattamento della patologia che ne è responsabile. L'approccio terapeutico alla disfagia orofaringea è in relazione alla causa che la determina e, fatta eccezione per le rare cause di disfagia che possono richiedere un trattamento chirurgico come le neoplasie (associato o meno a chemio e radioterapia), o le cause che si giovano dell'appropriata terapia farmacologica della malattia di base, come la malattia di Parkinson, il trattamento della maggior parte dei pazienti disfagici si avvale di tecniche riabilitative e di modifica degli alimenti che ne facilitino l'introduzione orale¹. Quando non è possibile la normale nutrizione orale, è necessario ricorrere alla nutrizione enterale.

La gestione terapeutica del paziente disfagico è in relazione anche alla modalità di insorgenza della disfagia, e può essere differente se la disfagia è causata da un evento acuto, o da una condizione cronica/stabile o da un disturbo neurologico progressivo. Nell'ambito delle cure primarie, il Medico di Medicina Generale (MMG) gestisce normalmente pazienti disfagici in post-dimissione o con malattia cronica progressiva.

Gli obiettivi primari del trattamento della disfagia sono:

- fornire un'adeguata alimentazione e idratazione attraverso un consumo orale sicuro ed efficiente (includendo le preferenze dietetiche del paziente e consultando i familiari/caregivers);
- determinare i metodi e le tecniche di alimentazione ottimali per massimizzare la sicurezza della deglutizione e

l'efficienza dell'alimentazione;

- minimizzare il rischio di complicazioni polmonari;
- ottimizzare il carico assistenziale e massimizzare la qualità della vita del paziente.

Il raggiungimento di questi obiettivi richiede l'intervento di molte figure professionali, per le diverse competenze che sono richieste, e per questo si parla di approccio multidisciplinare. Va preso in considerazione lo stato generale e la prognosi dell'individuo, la situazione sociale e culturale, lo stato economico, la motivazione e la scelta personale e dell'eventuale famiglia. Il ruolo del MMG dovrebbe essere strategico in questo processo assistenziale allo scopo di mantenere o massimizzare lo stato di salute dell'individuo².

Il trattamento riabilitativo della deglutizione

La prima fase del trattamento della disfagia consiste in misure riabilitative della deglutizione, che vengono fornite dopo la valutazione deglutologica³ e sono in relazione alla gravità della disfagia (Tab. I).

La riabilitazione della deglutizione viene effettuata dal logopedista e verte su tre cardini principali: artifici dietetici, posture di compenso, esercizi di rinforzo muscolare e di detersione faringea.

Gli artifici dietetici riguardano la scelta delle consistenze dei cibi più adeguate all'assunzione, la loro preparazione e la loro modalità di somministrazione. Non è possibile generalizzare l'indicazione, che va personalizzata paziente per paziente. A puro titolo di esempio, nelle forme di disfa-

gia in cui è presente un deficit del riflesso faringeo, sono indicate diete cremose/semisolide con esclusione dei liquidi mentre, all'opposto, nelle disfagie da esiti chirurgici del cavo orale sono preferite diete liquide e semiliquide con esclusione di cibi più densi. Anche le modalità di somministrazione devono essere personalizzate e in via generale possono essere dati i consigli riportati nella Tabella II.

Le norme fornite varranno non soltanto per i cibi, ma anche per qualsiasi cosa venga somministrata per bocca: ad esempio, in caso di esclusione dei liquidi, anche i farmaci non dovranno essere in forma liquida (gocce, sciroppi) e andranno somministrati nella consistenza indicata, eventualmente con l'uso di polveri addensanti o mescolati a cibo opportuno.

La ricerca di posture di compenso mira a individuare posizioni del capo, del collo e del busto da tenere durante l'assunzione del bolo, in grado di minimizzare il rischio di penetrazione dello stesso nelle vie aeree e di facilitarne la progressione. Anche in questo caso la scelta della postura deve essere personalizzata. All'adozione della postura possono essere abbinate compressioni manuali esterne sul mento, su un lato del collo o sulla cartilagine tiroidea.

Artifici dietetici e posture di compenso sono rimedi di adozione e di efficacia immediati, mentre le manovre deglutorie e di rinforzo muscolare, quando possibili, richiedono un periodo di addestramento e di esercizio e vanno effettuate sotto istruzione e supervisione logopedica. Tale riabilitazione può mirare sia al rafforzamento delle strutture muscolari residue, che a

TABELLA I.

Provvedimenti riabilitativi della deglutizione in relazione alla gravità della disfagia.

Gravità	Provvedimenti
Molto lieve	Norme comportamentali, posturali, esclusione di cibi "difficili" dalla dieta
Lieve	Norme del grado precedente ed esclusione di una o più consistenze (ad esempio proibizione di liquidi per os), counselling logopedico per il paziente e i caregiver
Media	Norme dei gradi precedenti e presa in carico logopedica con somministrazione di cibo
Grave	Nulla per os, alimentazione artificiale e presa in carico logopedica senza somministrazione di cibo (propedeutica al passaggio al grado precedente)
Completa senza possibilità riabilitative a breve e medio-termine	Passaggio all'alimentazione artificiale a medio-lungo termine

TABELLA II.

Consigli di carattere generale nella gestione del paziente disfagico.

1. Verificare che lo stato di attenzione sia sufficientemente adeguato e interrompere ai primi segni di stanchezza
2. Procedere lentamente, con piccole quantità alla volta e solo se il bolo precedente è stato deglutito
3. Il singolo bolo assunto deve essere di consistenza omogenea (ad esempio solo liquido o tutto cremoso omogeneo)
4. Il paziente deve mangiare seduto. Se allettato, deve essere posto con il busto a 80° e le gambe lievemente flesse
5. Durante l'alimentazione dovrà essere tenuta la postura di capo e tronco prescritta
6. A intervalli regolari il paziente deve controllare la presenza di residuo laringeo eseguendo colpi di tosse; la ripresa dell'alimentazione può avvenire soltanto dopo completa detersione faringo-laringea
7. In caso di comparsa di tosse riflessa il paziente deve ricondurre l'atto sotto il controllo volontario, coordinando la respirazione e la spinta diaframmatica
8. Il paziente non deve parlare durante il pasto, se non dopo aver deterso la gola con qualche colpo di tosse e aver deglutito a vuoto
9. Al termine del pasto, bisogna verificare assenza di residui di cibo o terapie nella bocca

incrementare le capacità di percezione del passaggio o del ristagno del bolo e prevede una "ginnastica" che interessa gruppi di muscoli volontari, da personalizzare sulla base del deficit individuato.

La visita e la prescrizione del medico nutrizionista

Dopo la valutazione deglutologica, il paziente deve essere inviato al medico nutrizionista in funzione del grado di disfagia e del rischio nutrizionale, valutato mediante metodica di screening costituita dal test *MNA-short form*³.

In presenza di un grado di disfagia lieve e di un normale stato nutrizionale ($MNA \geq 12$) possono essere sufficienti le indicazioni dietetiche generali fornite dallo specialista deglutologo e dal logopedista. Compito del

MMG sarà quello di monitorare lo stato nutrizionale mediante screening periodico (ogni 1-2 mesi o più a seconda della complessità clinica del paziente).

Se il paziente è malnutrito o a rischio di malnutrizione ($MNA < 12$), pur in presenza di disfagia di grado lieve, diventa necessaria la visita nutrizionistica. Questa dovrà essere richiesta, a maggior ragione, anche nelle situazioni con disfagia di grado moderato/severo, a prescindere dallo stato nutrizionale. Nei casi di grave disfagia per cui risulta controindicata l'alimentazione per via orale, previa valutazione del quadro clinico generale e degli aspetti prognostici, la richiesta di visita nutrizionistica deve essere fatta con urgenza, contattando il centro di riferimento. Nel frattempo deve essere garantito da parte del MMG un supporto idratativo endovenoso. Il paziente deve essere inviato

in Pronto Soccorso⁴, se l'idratazione non è gestibile a domicilio (o nella struttura residenziale) oppure se il MMG ritiene che la situazione clinica del paziente controindichi la sua permanenza al domicilio.

Il paziente deve giungere a visita specialistica nutrizionistica previa valutazione foniatrica (o di altro specialista deglutologo)/logopedica, fornito di referto contenente:

- indicazioni al tipo di nutrizione (orale/non orale);
- consistenza dei liquidi e degli alimenti (se alimentazione orale);
- indicazioni all'utilizzo di addensanti;
- eventuale programma riabilitativo e di monitoraggio.

Il paziente viene quindi preso in carico dal punto di vista nutrizionale sino a eventuale risoluzione della disfagia. Il percorso avviene costantemente in collaborazione con il

MMG e gli specialisti deglutologi/logopedisti, per le eventuali rivalutazioni periodiche delle indicazioni al tipo di nutrizione.

La visita nutrizionistica

La visita nutrizionistica include:

- inquadramento clinico ed esame obiettivo;
- valutazione e definizione dello stato nutrizionale;
- valutazione delle ingestie;
- definizione dei fabbisogni nutrizionali teorici;
- formulazione dell'obiettivo dell'intervento (recupero o mantenimento dello stato nutrizionale);
- identificazione, sulla base delle indicazioni fornite dalla visita foniatrica, della via nutrizionale da utilizzare e, in caso di nutrizione per via orale, della consistenza degli alimenti e dei liquidi da utilizzare.

Le necessità nutrizionali (idriche, energetiche, proteiche) vengono stabilite in funzione dell'età del paziente, della patologia di base e comorbidità, del grado di stress metabolico, del livello di attività fisica, del grado di compromissione nutrizionale e degli obiettivi nutrizionali (mantenimento o renutrizione). In estrema sintesi: 25-35 ml/kg di peso/die per il fabbisogno idrico, 25-35 kcal/kg di peso/die per il fabbisogno calorico, 1-1,5 g/kg di peso ideale/die per il fabbisogno proteico.

La prescrizione della dieta

In presenza di disfagia gli obiettivi di un piano alimentare sono: 1) garantire la sicurezza del paziente, evitando il passaggio del cibo nelle vie respiratorie; 2) fornire adeguate quote nutrizionali per prevenire o correggere lo stato di malnutrizione e/o disidratazione; 3) proporre cibi invitanti, curati nella presentazione e adeguati ai gusti del paziente; 4) favorire l'autonomia durante il pasto. È pertanto fondamentale scegliere alimenti che presentino particolari caratteristiche fisiche e combinarli in programmi giornalieri equilibrati rispetto al contenuto in nutrienti.

Le principali caratteristiche reologiche degli alimenti da tenere in considerazione sono rappresentate da:

- consistenza o densità: in base a questo criterio gli alimenti vengono "classicamente" divisi in liquidi, semiliquidi, semisolidi, solidi;

- viscosità o scivolosità: il bolo tanto più è scivoloso tanto più facile è la sua deglutizione;
- coesione: il bolo deve essere compatto affinché non si sfaldi durante il transito;
- omogeneità: le particelle che costituiscono il bolo devono avere la stessa consistenza e dimensione;
- volume del bolo: di dimensione variabile in funzione del deficit (della forza linguale propulsiva o della peristalsi faringea).

Inoltre sono da evitare i cibi con temperatura vicina a quella corporea (36-37°C), mentre sono da preferire quelli più caldi o più freddi, che possono stimolare la deglutizione (fatta eccezione per i pazienti con ridotta sensibilità orale).

I sapori forti (acido, amaro, piccante) possono essere pericolosi in caso di scarso controllo linguale, ipomobilità faringea, innesco ritardato del riflesso della deglutizione. Viceversa, gli stessi sapori possono essere facilitanti in caso d'ipotesensibilità orale. Il sapore acido, aumentando la salivazione, può essere utile per aumentare la fluidità del boccone, ma è controindicato in caso di scialorrea o disfagia per i liquidi.

Fermo restando la personalizzazione delle indicazioni dietetiche, in genere risultano ad alto rischio gli alimenti elencati nella Tabella III, non possedendo le già citate caratteristiche reologiche.

Secondo un recente documento (IDDSI), dettato dalla necessità di una standardizzazione internazionale delle terminologie

per migliorare la sicurezza dei pazienti e la comunicazione tra professionisti, si possono riconoscere 4 livelli di dieta per disfagia:

- semiliquida: non richiede masticazione; può essere bevuta da una tazza o assunta con un cucchiaino; sgocciola lentamente o in grumi/fili attraverso i rebbi di una forchetta. Esempi di alimenti: yogurt cremosi privi di frutta a pezzi, dessert cremosi, creme di cereali, creme dolci, creme di verdura/legumi, puree di frutta, puree di verdura, puree di patate, omogeneizzati di frutta, sorbetti di frutta;
- purea: non richiede masticazione; non può essere bevuta da una tazza ma solo assunta con un cucchiaino (possibile con la forchetta); rimane sopra la forchetta, anche se piccole quantità possono passare attraverso i rebbi della forchetta, ma non in maniera continuativa; cade dal cucchiaino quando inclinato e mantiene la forma nel piatto. Esempi di alimenti: budini, omogeneizzati di carne e derivati, omogeneizzati di pesce o formaggi, formaggi freschi (ricotta, robiola), mousse salate e dolci, polenta, flan, semolino solido, panna cotta, puree di verdura/frutta senza buccia, semi e filamenti;
- tritata: richiede una minima masticazione; può essere assunta con un cucchiaino o una forchetta (in alcuni casi con bacchette); presenza di piccoli grumi (4 mm) all'interno dell'alimento. Esempi di alimenti: carne e pesce finemente trita-

TABELLA III.

Alimenti sconsigliati nel paziente disfagico.

Alimenti fibrosi e filamentososi come ananas, fagiolini, lattuga
Bucce di verdure e frutta inclusi i legumi, fave, fagioli cotti al forno, semi di soia, piselli, uva
Riso e altri tipi di cereali (orzo, grano, cuscus)
Frutta secca
Alimenti a consistenza mista come pastina in brodo o minestrina, minestrone con pezzi di verdura, zuppe di latte o di brodo, cereali che non si amalgamano con il latte (es. muesli), carne tritata con sugo fluido/diluito
Alimenti croccanti come toast, pasta sfoglia, biscotti secchi, patatine fritte
Prodotti che si sbriciolano come croste di pane, croste di torte, biscotti secchi
Alimenti duri come caramelle, comprese quelle gommose, mou e toffee, noccioline e bruscolini
Gusci/bucce

ti, frutta frullata, cereali teneri in piccoli grumi, pane ammollato;

- morbida: è richiesta la masticazione; può essere assunta con un cucchiaino o una forchetta o con bacchette; l'alimento può essere schiacciato/frantumato con una minima pressione. Esempi di alimenti: pasta ben cotta di piccolo formato, gnocchetti morbidi, carni ben cotte ridotte a pezzetti, soufflé, sformati, polpettoni, polpette, uovo sodo, omelette, formaggi freschi e morbidi, verdura cotta senza buccia, semi e filamenti, frutta cotta o ben matura senza buccia e semi.

Sulla base delle indicazioni provenienti dalla valutazione deglutologica/logopedica viene elaborato lo schema dietetico, considerando tipo di alimenti, consistenza e organizzazione dei pasti. Il piano dietetico deve essere spiegato al paziente e/o al *caregiver*, fornendo inoltre informazioni sulla corretta somministrazione degli eventuali farmaci in terapia.

Le diete di consistenza modificata, spesso di elevato volume e private di alcuni alimenti, per le caratteristiche fisiche, possono risultare inadeguate a coprire il fabbisogno calorico-proteico e, soprattutto, di vitamine, sali minerali e fibra. È possibile inserire integratori in polvere da aggiungere agli alimenti semiliquidi o di consistenza porea, oppure utilizzare alimenti in polvere da ricostituire, budini o creme arricchiti e a composizione nota, forniti dall'industria.

La nutrizione artificiale

La nutrizione orale rappresenta la prima scelta, se sicura (dieta libera, eventualmente con restrizioni o diete di consistenza adeguata, a seconda dei casi). Quando le ingestie risultano insufficienti, ma comunque $\geq 60\%$ dei fabbisogni calorici teorici, è possibile l'utilizzo di integratori orali (eventualmente modificati nella consistenza).

Se l'*intake* calorico è $< 60\%$ dei fabbisogni, si deve ricorrere alla nutrizione artificiale. Questa rappresenta la scelta anche quando l'alimentazione per os non sia ritenuta sufficientemente sicura. Salvo i casi (comunque rari in questo tipo di pazienti) in cui il tratto gastroenterico non sia accessibile o sufficientemente funzionante, la nutrizione enterale (NE) è da preferirsi alla nutrizione parenterale (NP). La NE infatti presenta alcuni importanti vantaggi: mantenimento dell'in-

tegrità anatomica e funzionale della mucosa intestinale, minor severità delle complicanze, facilità di somministrazione e minor costo⁵. Nel paziente candidato alla NE la scelta della via d'accesso deriva dalla durata presunta del supporto nutrizionale: la sonda nasale (gastrica, digiunale) è consigliata per periodi di tempo non superiori alle 4 settimane, la stomia (gastrostomia, digiunostomia) per durate maggiori.

La gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) rappresenta la prima scelta per la NE di lunga durata. Una valida alternativa è rappresentata dalla gastrostomia posizionata con tecnica radiologica.

L'accesso digiunale invece viene consigliato nelle situazioni a rischio di aspirazione (severo reflusso gastroesofageo, importante gastroparesi) o quando lo stomaco non sia accessibile o utilizzabile (es. neoplasia gastrica, gastrectomia totale).

La maggior parte degli autori considera inoltre la somministrazione continua, mediante pompa infusione, il metodo più vantaggioso per ridurre il rischio di aspirazione e migliorare la tollerabilità gastrointestinale, soprattutto nella fase d'induzione della NE. Esiste anche la possibilità di concentrare la somministrazione continua nelle sole ore notturne. Si ricorre solitamente a questa modalità per lasciare libero il paziente durante il giorno, soprattutto quando la NE svolge una funzione integrativa all'alimentazione orale.

La scelta della miscela per NE è condizionata dai fabbisogni nutrizionali del paziente, da eventuali alterazioni funzionali dell'apparato gastrointestinale e dalla presenza di particolari situazioni cliniche.

Le miscele artigianali, preparate utilizzando alimenti naturali frullati, sono sconsigliate sia per il rischio di contaminazione batterica durante la preparazione e la somministrazione, sia per la scarsa qualità nutrizionale, soprattutto se si fa riferimento all'apporto di micronutrienti. Inoltre maggiore è il rischio di contaminazione, di ostruzione della sonda e più frequenti sono gli effetti collaterali gastrointestinali (senso di ripienezza, nausea, vomito, diarrea), anche per l'elevata osmolarità dei cibi naturali, soprattutto se somministrati in digiuno. Le miscele attualmente impiegate sono quelle prodotte dalle aziende farmaceutiche (miscele artificiali), allestite e confezionate in ottemperanza alle

norme per la sterilità. Le varie formulazioni, pur nella loro diversità, sono tutte senza glutine e prive di lattosio.

Monitoraggio nutrizionale

In collaborazione con il MMG, attraverso il monitoraggio nutrizionale ci si propone di valutare nel tempo l'efficacia del supporto nutrizionale, di modificarlo in rapporto all'evolvere delle condizioni cliniche del paziente e della funzione deglutitoria, di prevenire, minimizzare e trattare le eventuali complicanze della NE.

Il monitoraggio prevede un primo controllo a distanza di circa 1 mese dalla prima visita. Nel paziente stabile sia dal punto di vista nutrizionale che clinico le visite di controllo avvengono usualmente ogni 2-3 mesi o anche più, secondo giudizio dell'équipe curante (centro di nutrizione clinica e MMG). La finalità della visita di controllo è di verificare la comprensione, la corretta esecuzione e la compliance del paziente alla dieta di consistenza modificata e/o alla NE e di valutare l'andamento dello stato nutrizionale. L'aderenza ai regimi dietetici prescritti può essere controllata attraverso l'osservazione durante i pasti, l'intervista dietetica e la compilazione da parte del paziente di diari alimentari. Queste metodiche di valutazione risultano altresì indispensabili nelle fasi di svezzamento dalla NE. In questi casi, per incoraggiare l'*intake* per os, può essere utile effettuare la nutrizione nelle ore notturne, sospenderla prima dei pasti o ridurre le ore di somministrazione. Il paziente dovrebbe essere mantenuto in nutrizione enterale (integrativa) fino a che circa il 75% dei fabbisogni non venga raggiunto per os.

Nel caso del paziente in NE si dovrà inoltre valutare il corretto posizionamento della sonda (verifica della tacca di riferimento, della presenza di aspirato gastrico e, in caso di PEG, della mobilità della sonda), osservare la cute peristomale, verificare l'attuazione della NE con paziente in posizione seduta, sincerarsi della rigorosa igiene nella preparazione della miscela e nella manipolazione della via di somministrazione.

Dovrebbero essere valutati con regolarità, e registrati nella cartella clinica nutrizionale e del MMG, gli indici antropometrici (*Body Mass Index* o in alternativa circonferenza del braccio) e gli indicatori biochimici di sintesi proteica viscerale e dello stato infiam-

matorio (albumina, prealbumina, transferrina, PCR).

Una certa attenzione va infine posta alla valutazione dello stato idratativo, considerando: turgore cutaneo, idratazione delle mucose, bilancio idrico, osmolalità urinaria e sierica, ematocrito, volume corpuscolare medio, azotemia e natriemia. In alcuni casi, quando l'*intake* di liquidi rimane insufficiente nonostante gli opportuni accorgimenti (addensanti, acqua-gel ecc.), è necessario mantenere o addirittura posizionare un

accesso venoso o gastroenterico esclusivamente per garantire il soddisfacimento del fabbisogno idrico.

Bibliografia

- 1 Malagelada J, Bazzoli F, Boeckstaens G, et al. *Disphagia. Global guidelines & cascades*. World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guidelines 2014.
- 2 *Adult Dysphagia*. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA, www.asha.org). International Dysphagia Diet Standardization Initiative (IDDSI, www.iddsi.org).

3 Spadola Bisetti M, Mastronuzzi T. *La disfagia orofaringea: approccio diagnostico*. Rivista SIMG 2018;3:75-81.

4 Regione Piemonte - Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari. *Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della disfagia*, 2013 (<http://www.regione.piemonte.it/sanita>).

5 Wirth R, Dziewas R, Beck AM, et al. *Oropharyngeal dysphagia in older persons – from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting*. Clin Interv Aging 2016;11:189-208.

Messaggi chiave

1. Il paziente con disfagia orofaringea richiede un trattamento multidisciplinare ai fini di un adeguato apporto nutrizionale e di idratazione che possa avvenire con la massima sicurezza, per minimizzare il rischio di complicanze polmonari e che massimizzi la qualità di vita del paziente.
2. Il paziente con disfagia lieve e un normale stato di nutrizione può essere gestito seguendo le misure riabilitative della deglutizione fornite dopo la valutazione deglutologica. È indicato un monitoraggio nutrizionale da parte del MMG, da effettuarsi mediante screening periodico (MNA-*short form*) ogni 1-2 mesi o più, a seconda della complessità clinica.
3. In caso di malnutrizione/rischio di malnutrizione (a prescindere dal grado di disfagia) e nel paziente con disfagia grave deve essere effettuata la richiesta di visita nutrizionistica.
4. In presenza di disfagia grave, in attesa della visita nutrizionistica urgente, deve essere garantito da parte del MMG un supporto idratativo endovenoso.
5. Nei pazienti in cui viene sconsigliata l'alimentazione per via naturale, in presenza di un tratto gastroenterico accessibile e funzionante, la nutrizione enterale (NE) rappresenta la prima scelta.
6. La scelta della via d'accesso al tratto gastroenterico deriva dalla durata presunta del supporto nutrizionale: la sonda nasale (solitamente sondino nasogastrico) è consigliata per periodi di tempo non superiori alle 4 settimane, la stomia (solitamente PEG) per durate maggiori.
7. Il monitoraggio del paziente disfagico, che si alimenta per os o in NE, prevede un primo controllo a distanza di circa un mese dalla prima visita. Nel paziente stabile, sia dal punto di vista nutrizionale che clinico, le visite di controllo avvengono usualmente ogni 2-3 mesi o anche più, secondo il giudizio dell'équipe curante (centro di nutrizione clinica e MMG).

Nuove opportunità per la prevenzione vaccinale delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* nell'adulto e nell'anziano

Silvio Tafuri

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

La malattia da pneumococco

Lo pneumococco è un batterio frequentemente ospite delle vie aeree superiori nell'uomo; in relazione a particolari condizioni dell'ospite (deficit di immunità mucosale ecc.) o alla virulenza dei sierotipi, il batterio può determinare in alcuni casi quadri di infezione d'organo o disseminata anche gravi. La malattia pneumococcica può presentarsi sia come invasiva – IPD – (batteriemia, polmonite batteriemicca, meningite, endocardite, peritonite, artrite settica, appendicite, salpingite, infezione dei tessuti molli), che come non-invasiva (sinusite, otite media, polmonite non batteriemicca) ¹.

Le infezioni pneumococciche presentano un importante carico di malattia, in quanto si stima che siano responsabili di circa 1,6 milioni di decesso/anno nel mondo ²⁻⁴. In Europa i dati disponibili indicano *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) come causa principale di polmonite acquisita in comunità nell'adulto (CAP) (30-50% dei casi ospedalizzati) e di meningite ⁵. Il *burden* della malattia da pneumococco risulta essere particolarmente rilevante in bambini con età inferiore a 2 anni, in adulti con età superiore a 65 anni ³, in soggetti con malattie croniche ¹⁻³ e in pazienti con deficit immunitari, come ad esempio asplenia (anatomica o chirurgica), trapianto d'organo o pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia ^{6,7}.

Epidemiologia

Dal 1994, in Italia l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) cura un sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB), che include anche la sorveglianza delle malattie

invasive da *S. pneumoniae* ⁸. In Italia, nel 2017 sono stati segnalati 1425 casi d'infezione da pneumococco, mentre nel 2016 erano 1531 e nel 2015 1259. L'incidenza più elevata si osserva negli anziani (6 x 100.000, anno 2017) e nei bambini sotto i 4 anni di età (5,35 x 100.000). Le malattie batteriche invasive da pneumococco sono responsabili di 500 ricoveri per sepsi e di circa 400 ospedalizzazioni per meningite all'anno, con esiti fatali in circa un caso su 250 per le sepsi e un caso su 13 per le meningiti ⁸.

Confrontando la serie storica dei dati epidemiologici, si osserva una riduzione significativa dell'incidenza nella fascia 0-4 anni e un incremento significativo nella fascia di età ≥ 65 anni che, almeno in parte, deve essere attribuito all'aumento della sensibilità del sistema di sorveglianza ⁹. Infatti, negli ultimi anni sono state attivate diverse reti a sostegno della diagnostica delle malattie batteriche invasive, che hanno determinato un'aumentata capacità di diagnosi di quadri clinici che prima spesso restavano senza diagnosi eziologica.

Inoltre, analizzando l'andamento dei ricoveri per sepsi/meningiti, corretti per anno e per fascia di età, si osserva un trend crescente nella fascia di età ≥ 65 anni, mentre l'incidenza nella fascia di età pediatrica decresce a partire dal 2003 e si mantiene costante nelle altre fasce di età. Il dato di riduzione nei soggetti di età pediatrica è sicuramente da mettere in relazione all'offerta attiva e gratuita, divenuta universale a partire dal 2010, della vaccinazione anti-pneumococcica a tutti i nuovi nati ⁹.

Nel periodo 2015-2017 le presentazioni cliniche più frequenti sono state la sepsi/

batteriemia non associata ad altro quadro clinico (tra il 31% e il 38% dei casi) e la polmonite associata a sepsi/batteriemia (tra il 31% e il 36% dei casi), seguite dalla meningite, associata o meno a sepsi/batteriemia (tra il 28% e il 31% dei casi).

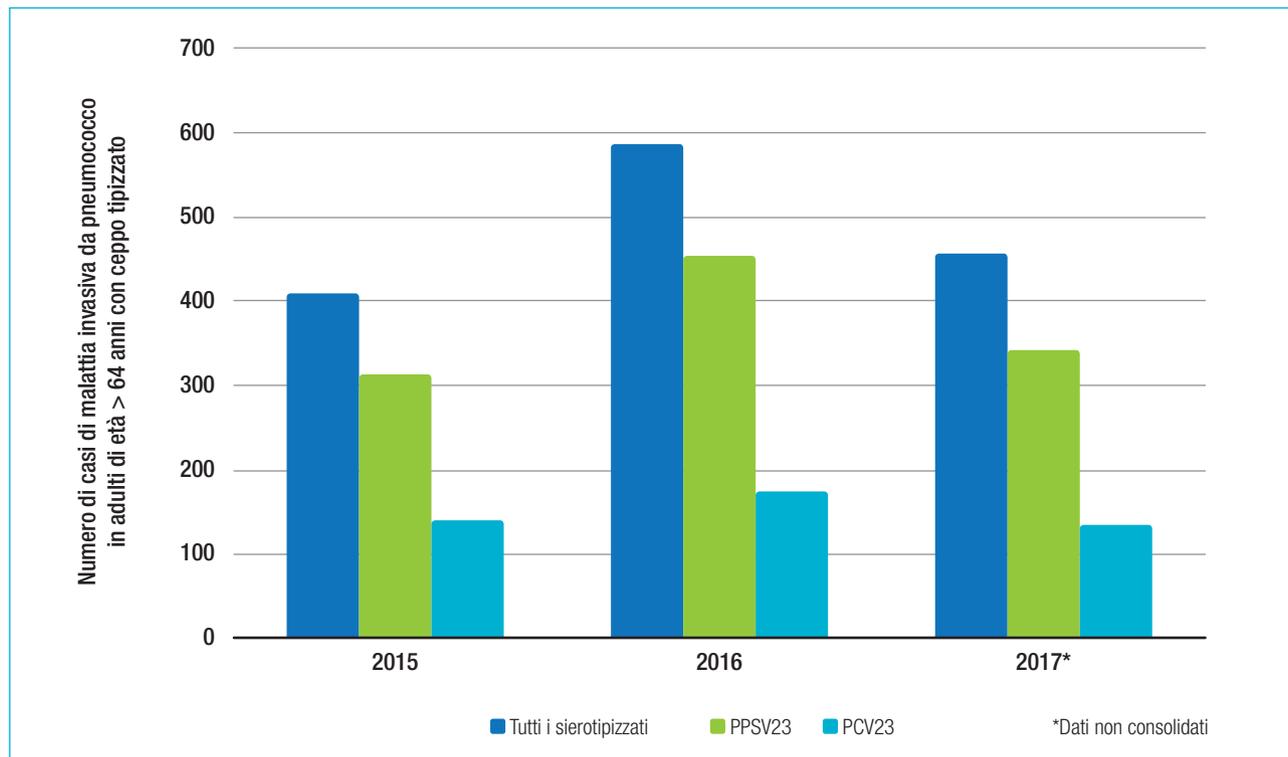
L'ISS raccomanda, in tutti i casi di malattia pneumococcica accertata con tecniche tradizionali o molecolari, il ricorso alla tipizzazione al fine di stabilire l'esatta quota di casi prevenibili con la vaccinazione e rilevare l'eventuale aumento di sierotipi non presenti nei vaccini attualmente utilizzati (fenomeno del "rimpiazzo dei sierotipi" o *replacement*). Complessivamente nel 2016, così come nel 2015, i sierotipi 8, 3, 12F e il 22F sono i più rappresentati tra i ceppi tipizzati. Di questi tre sierotipi solo il 3 è presente nella composizione del vaccino 13-valente, mentre tutti sono contenuti nella formulazione 23-valente. I dati del 2017 sembrano confermare questa distribuzione.

Analizzando i sierotipi isolati da individui con età maggiore di 64 anni, si nota come i sierotipi 8, 3, 12F, e 22F siano quelli maggiormente rappresentati. Tra i sierotipi vaccinali, oltre al sierotipo 3, i sierotipi 14 e 19A, sono quelli che si mantengono costanti nel corso degli anni (Fig. 1).

Dai dati presentati nell'ultimo report dall'ISS, è evidente che una parte importante del carico di malattia pneumococcica sia a oggi sostenuta da sierotipi diversi da quelli presenti nel vaccino anti-pneumococcico 13 valente, estensivamente utilizzato in età pediatrica e che pertanto risulta necessario affiancare a questo presidio il vaccino anti-pneumococcico 23 valente, disponibile in Italia da diversi anni, ma mai utilizzato estensivamente nell'immunizzazione dell'adulto.

FIGURA 1.

Numero di casi, con ceppo tipizzato, di malattia invasiva da pneumococco in adulti di età > 64 anni (totali e per sierotipi coperti dalla vaccinazione 23 valente e 13 valente) notificati nel periodo 2015-2017* in Italia (da: ISS, 2017, mod.)¹⁰.



Strategie vaccinali, Herd protection e Serotype replacement

Da circa 30 anni è disponibile in Italia un vaccino anti-pneumococcico 23 valente saccaridico, utilizzato in maniera molto variabile dalle singole Regioni italiane, in assenza di una strategia nazionale definita. Le coperture vaccinali raggiunte sono state storicamente esigue e questo ha impedito una valutazione di impatto della vaccinazione nella popolazione adulta¹¹.

Dal 2000, sono disponibili vaccini anti-pneumococcici coniugati, raccomandati per i soggetti in età pediatrica. In particolare, in Italia tali vaccini sono stati per la prima volta indicati nel Piano Nazionale Vaccini 2005/07 per i soggetti a rischio, mentre dal 2010 è stata prevista l'offerta attiva e gratuita a tutti i nuovi nati. Il primo prodotto coniugato disponibile è stato un vaccino contenente 7 sierotipi, mentre dal 2013 è disponibile in Europa un vaccino 13-valente¹². In Italia così come in altri Paesi che hanno optato per l'offerta universale, l'introduzione dell'immunizzazione di routine

con il vaccino pneumococcico coniugato ha profondamente cambiato l'epidemiologia delle IPD, con una riduzione dell'incidenza di malattia pneumococcica sostenuta dai tipi vaccinali inclusi nel vaccino coniugato¹³. Il carico residuale di IPD risulta associato ai sierotipi non contenuti nel vaccino coniugato (sostituzione dei sierotipi o *serotype replacement*)¹⁴⁻¹⁵.

Dopo l'introduzione dei vaccini coniugati, si è assistito in alcuni paesi a una riduzione dell'incidenza di IPD sostenute dai sierotipi presenti nei vaccini coniugati, sia nei bambini vaccinati che nei bambini non vaccinati e negli adulti (protezione indiretta o *herd protection*), legata alla riduzione del fenomeno del *carriage* indotta dalla vaccinazione estensiva.

Alcuni dati illustrano come, nella fascia di età oltre i 65 anni, la progressiva riduzione delle ospedalizzazioni per malattie invasive sostenute da sierotipi contenuti nel vaccino PCV7 sia associata all'incremento dei tassi di copertura vaccinale in età pediatrica¹⁶⁻¹⁷. Probabilmente, in relazione alla ridotta circolazione dei sierotipi vaccinali, si assisterà

nei prossimi anni a una progressiva riduzione dei casi correlati ai 13 sierotipi contenuti nel vaccino coniugato negli adulti; tuttavia, non si può escludere un aumento dell'incidenza dei casi di IPD correlati ad altri sierotipi.

La disponibilità di un secondo presidio vaccinale, ad ampio spettro sierotipico, acquisirà maggior rilevanza per la profilassi delle malattie pneumococciche in soggetti adulti e anziani¹⁸⁻²¹.

Strategia vaccinale: la schedula sequenziale (PCV + PPV)

Sono a oggi disponibili per l'immunizzazione dell'adulto due vaccini anti-pneumococcici: un vaccino coniugato 13 valente e un vaccino polisaccaridico 23 valente. I due prodotti hanno caratteristiche differenti ma possono e devono essere ritenuti complementari per il perseguimento degli obiettivi di sanità pubblica, di riduzione del carico di malattia pneumococcica e di protezione delle categorie a rischio.

Alla luce dei dati riportati è evidente il razionale clinico ed epidemiologico che ha portato le autorità sanitarie di alcuni Paesi (tra cui anche l'Italia) ad adottare una schedula vaccinale cosiddetta "sequenziale" per la prevenzione nell'adulto a rischio e nell'adulto/anziano, delle patologie da pneumococco. In particolare, nel soggetto a rischio tale raccomandazione deve essere ritenuta molto forte, in considerazione della necessità di utilizzare tutte le occasioni di protezione disponibili per soggetti a rischio molto aumentato di complicanze o decesso in caso di malattia pneumococcica.

La vaccinazione sequenziale è pratica medica effettuata in numerosi Paesi al mondo. Dal punto di vista delle strategie vaccinali, si possono configurare diversi scenari, tuttavia per suscitare un'ottimale risposta immunitaria è importante rispettare un corretto *timing* nella somministrazione dei vaccini, così come raccomandato dall'ACIP in USA²²:

- soggetti eleggibili e *naive* devono una prima dose di vaccino PCV13 seguita a distanza di 1 anno (o almeno 8 set-

timane per soggetti a rischio/immuno-compromessi) da una dose di vaccino PPV23²³;

- soggetti eleggibili ma già vaccinati con il vaccino PPV23 devono ricevere, a distanza di almeno 1 anno dal vaccino polisaccaridico, una dose di vaccino PCV13. A distanza di 5 anni dalla precedente vaccinazione con PPV23 potranno ricevere un'ulteriore dose di vaccino polisaccaridico²³;
- soggetti eleggibili ma già vaccinati con il vaccino PCV13 riceveranno a distanza di almeno 1 anno (o almeno 8 settimane se a maggior rischio) una dose di vaccino PPV23.

Le raccomandazioni del Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Il calendario per la vita contenuto nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 (Figura 2 e Box 1) prevede

che le vaccinazioni anti-pneumococciche secondo la strategia sequenziale siano offerte attivamente ai soggetti di 65 anni di età²⁴, ponendo come obiettivi il raggiungimento di tassi di copertura pari al 40% per il 2017, al 55% per il 2018 e al 75% per il 2019²⁵. Inoltre, i vaccini devono essere offerti attivamente e gratuitamente ai soggetti a rischio per particolari condizioni (asplenic, portatori di fistole liquorali, trapiantati d'organo, soggetti affetti da deficit del complemento ecc.).

Nel PNPV, inoltre, s'individua come possibile destinatario della vaccinazione anche la coorte di settantenni, laddove condizioni epidemiologiche o di contesto ne indichino l'esecuzione. Sempre il PNPV, infine, sottolinea l'importanza della corretta sequenzialità nella somministrazione dei vaccini: somministrare prima il vaccino coniugato e successivamente, a distanza di 1 anno somministrare il vaccino polisaccaridico 23-valente.

FIGURA 2.

Calendario per la vita contenuto nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (in evidenza la vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale).

PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINALE 2017-2019 ¹																
Il nuovo calendario vaccinale nazionale 2017-2019 prevede l'offerta ATTIVA e GRATUITA di tutte le vaccinazioni alla popolazione ed è uno strumento di riferimento condiviso che ha l'obiettivo di ridurre le disegualianze di accesso nel nostro Paese e garantire lo stato di salute della popolazione.																
VACCINO	0-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	→	6° anno	12-18* anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti a rischio
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***					(1)
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni			
Epatite B	EpB EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)
MPRV								MPRV			MPRV					(6)
MPR								oppure MPR+V			oppure MPR+V					(5)
Varicella																(6)
Meningococco C								Men C†				Men ACWY coniugato				(7)
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV												HPV*: 2 o 3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)
Influenza															1 dose all'anno	(9)
Herpes Zoster															1 dose#	(10)
Rotavirus		Rotavirus## (2 o 3 dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A																(11)

Co-somministrare nella stessa seduta
 Somministrare in seduta separata
 Vaccini per categorie a rischio

BOX 1. Il PNPV per i soggetti > 65 anni di età raccomanda:

- "... è inoltre necessario offrire attivamente la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico ...;
- la coorte, cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente, è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età;
- le Regioni che, per situazioni epidemiologiche e di contesto volessero offrire la vaccinazione a due coorti d'età, dovrebbero prediligere i 65enni e i 70enni;
- la vaccinazione pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antinfluenzale (che rappresenta in tale caso un'occasione opportuna), ma può pure essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata secondo le attuali indicazioni in dose singola una sola volta nella vita".

Bibliografia

- Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. *Principles and practice of infectious diseases*. Science Direct, 8th Ed. 2015.
- WHO. *Pneumococcus vaccines position paper 2008*.
- Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention*. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:189-209.
- WHO. *Immunization, vaccine and biologicals. Data and statistics*. www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html.
- Feldman C, Anderson R. *Epidemiology, virulence factors and management of the pneumococcus*. F1000Res 2016;5:2320.
- Jackson LA, Janoff EN. *Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection*. Clin Infect Dis 2008;47:1328-38.
- ACIP. *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1997;46;1-24.
- Istituto Superiore di Sanità (ISS). *La sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche in Italia*. www.iss.it/mabi.
- Gruppo di Lavoro del CNESPS-ISS. *Dati ed evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococci nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani*, dicembre 2013. www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/IstruttoriePneumoMeningo.asp.
- Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia*. Rapporto "Interim" 2017, pp. 26. <http://old.iss.it/binari/mabi/cont/InterimReport2017.pdf>.
- Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, et al. *Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients*. Am J Infect Control 2010;38:e8-e15.
- Martinelli D, Pedalino B, Cappelli MG, et al.; Apulian Group for the surveillance of pediatric IPD. *Towards the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013*. Hum Vaccin Immunother 2014;10:33-9.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. N Engl J Med 2015;372:1114-25.
- Fedson DS, Guppy MJ. *Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide?* Hum Vaccin Immunother 2013;9:1382-4.
- Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, et al. *Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis*. Br Med J 2012;345:e6879.
- Pillishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. *Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine*. J Infect Dis 2010;201:32-41.
- Griffin MR, Grijalva CG. *Hospitalizations after a decade of pneumococcal vaccination*. N Engl J Med 2013;369:1662-3.
- Michel JP. *Updated vaccine guidelines for aging and aged citizens of Europe*. Expert Rev Vaccines 2010;9:7-10.
- Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, et al. *Temporal Trends in Invasive Pneumococcal Disease and Pneumococcal Serotypes over 7 Decades*. Clin Infect Dis 2010;50:329-37.
- WHO. *Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012*. Wkly Epidemiol Rec 2012;14:129-44.
- Hanage WP. *Serotype-specific problems associated with pneumococcal conjugate vaccination*. Future Microbiol 2010;3:23-30.
- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. *Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2015;64:944-7.
- CDC. *Notifiable diseases and mortality tables*. MMWR 2017;65.
- Ministero della Salute. *Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-19*. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
- Ministero della Salute, Circolare n. 7903 del 9 marzo 2017. *Aspetti normative e piena a uniforme implementazione del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017/19 e del relativo Calendario Vaccinale*. www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null.

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>

