



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

Journal of the Italian College of General Practitioners
and Primary Care Professionals

Scarica l'App



www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



5
2018
VOL. 25



Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Direttore Editoriale

Alessandro Rossi

Direttore Scientifico

Giuseppe Ventriglia

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

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

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
Info@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 - Dicembre 2018

Editoriale

Un Servizio Sanitario Nazionale con carta di credito. Ultime riflessioni di un anno trascorso

C. Cricelli..... 3

Saluto al professor Walter Ricciardi

C. Cricelli..... 4

XI Report Health Search

Edizione 2018..... 5

Tiocolchicoside-Diclofenac

Caratteristiche demografiche e cliniche degli utilizzatori dell'associazione estemporanea tiocolchicoside-diclofenac per via intramuscolare per il trattamento della lombalgia acuta

C. Cricelli, A.P. Caputi53

Scienze "Omiche"

Metabolomica: biochimica e genetica si incontrano

M. Collotta.....59

Farmaci di Automedicazione

La Medicina Genere-Specifica nella pratica riproduttiva: esempi per la salute vascolare e metabolica

R.E. Nappi62

Integratori Alimentari

Integratori alimentari, i benefici nella dieta e in prevenzione primaria: le principali aree di salute

A cura di FederSalus.....65

Il Parere dello Specialista: Vaccini

La coltura cellulare: una piattaforma innovativa per i vaccini antinfluenzali più efficaci

S. Cocchio, V. Baldo80

Il Parere del MMG: Vaccini

La complessità della vaccinazione influenzale: una sfida che si rinnova ogni anno

A. Rossi.....85

Il Parere dello Specialista: Eczema/Complicanze Infettive

Trattamento topico dell'eczema e delle sue più comuni complicanze infettive

C. Gianni90

Prevenzione cardiovascolare

Position Paper SIMG-FADOI-AMD



Inseri Speciali

HS-Newsletter

Istruzioni per gli Autori

**Rivista Società Italiana
di Medicina Generale**

Scarica l'App

Disponibile su  

Un Servizio Sanitario Nazionale con carta di credito Ultime riflessioni di un anno trascorso

L'ultimo giorno dell'anno è sempre un momento di valutazioni e consuntivi.

Non abbiamo fatto volutamente alcuna riflessione sui quarant'anni del nostro Servizio Sanitario Nazionale. Pur consapevoli del suo straordinario valore (tra l'altro nel 1978 noi c'eravamo davvero ...), ci è parso a volte imbarazzante il modo enfatico e un po' retorico con cui esso quarantennale è stato celebrato e commemorato. Quasi un "de profundis" mascherato da auto da te. In realtà nel 1978, visto che c'eravamo, avevamo la borsa piena di ricettari perché ciascun medico, e quindi ciascun cittadino italiano, era riscritto a una mutua che aveva le sue regole, le sue gratuità, la sua organizzazione e ovviamente un suo ricettario e una sua tariffa di pagamento.

Quando nei primi mesi del 1979 la nuova organizzazione cominciò a prendere forma sia i medici sia i cittadini erano disorientati. Eravamo tutti abituati alle profonde differenze di trattamento e di prestazioni che esistevano nel nostro Paese, anche se poi in definitiva l'accesso all'ospedale era aperto a tutti e molte prestazioni erano di fatto gratuite.

Quello che accadde in realtà quarant'anni fa fu il risultato di una profonda evoluzione del pensiero sociale e della cultura del concetto di cittadinanza.

Ogni riflessione sul Servizio Sanitario Nazionale deve a mio parere partire da questo concetto: il concetto di cittadinanza comprende il diritto di far parte di una comunità alla pari con tutti gli altri membri di questa medesima comunità, eleggendo lo Stato a garanzia del governo di questa uguaglianza. È un concetto alla base della più avanzata positiva, democratica, umana visione del modo in cui cittadini di un paese possono organizzare la propria vita.

Non si tratta quindi soltanto di rendere universale l'assistenza e gratuite le prestazioni mediche, bensì in realtà di affermare il principio che gli uomini siano tutti uguali e che punto di partenza di questa uguaglianza stia nella circostanza in cui primariamente si manifesta in forma di simbolico magistero il concetto di "carità" sociale: la salute delle persone.

Non si può considerare una vera acquisizione del nostro Paese la nascita e l'evoluzione del Servizio Sanitario Nazionale se non si recupera il concetto di cittadinanza come concetto di diritti fondamentali naturali garantiti dallo Stato. Proprio il concetto di cittadinanza garantito attraverso l'erogazione della salute come bene sociale fece evolvere la nostra riflessione su quale figura di medico nuovo fosse necessaria in un sistema evoluto come quello che si andava prefigurando.

Il concetto di medico unico della persona, di una professione non frammentata tra 1000 incarichi, la formazione continua del medico erano in realtà la garanzia che il cittadino avesse sempre come interlocutore un medico competente, dedicato esclusivamente a un incarico specifico e possibilmente un incarico unico e esclusivo col Servizio Sanitario Nazionale.

Furono questi i fondamenti che portarono in quegli anni attraverso una complessa riflessione che passava anche per una trasformazione radicale del pensiero medico, in quel tempo sostanzialmente e fortemente conservatore, e che portò all'idea di formare una società scientifica della Medicina Generale.

Voglio affermare con questa riflessione che il Servizio Sanitario Nazionale è e sarà sempre a rischio tutte le volte che si affievolisce la cultura sociale, caritatevole, solidale e altruistica che lo Stato deve sviluppare all'interno della sua propria struttura proponendola come principio fondamentale ai cittadini del proprio paese.

Voglio anche dire, al di là delle troppe commemorazioni talvolta melense e buoniste, che il nostro Servizio Sanitario Nazionale è una cartina tornasole del progresso o del declino della cultura del rispetto della persona umana; il Servizio Sanitario Nazionale è in pericolo perché si affievolisce la solidarietà, il rispetto dell'altro, la dolcezza dei sentimenti personali e sociali.

Il Servizio Sanitario Nazionale declina tutte le volte che si affievolisce e sbiadisce la percezione dell'uguaglianza delle persone non solo di fronte alla salute, ma di fronte al tessuto sociale stesso del paese. Di pari passo si affievolisce il finanziamento e aumenta la violenza contro gli operatori sanitari – visti non come strumenti e portatori e simboli di valori positivi da rispettare ma parte di un sistema che è in realtà estraneo al nostro vissuto sociale e alla percezione che noi abbiamo di noi stessi come membri di una comunità.

Rafforzare il Servizio Sanitario Nazionale significa dunque considerare l'organizzazione sanitaria, la libertà di accesso dei cittadini alla tutela, difesa e cura della propria salute, non già come parte dell'erogazione di prestazioni tecniche, bensì come un diritto profondo dell'essere uomini e cittadini di questo paese.

Noi medici possiamo fare molto perché il Servizio Sanitario Nazionale viva e prosperi a lungo, dobbiamo in particolare fare in modo, senza le solite lagnanze retoriche, che di questi principi – unico elemento di salvaguardia di un sistema di salute pubblica – siamo tutti consapevoli e protagonisti attivi. Non basta evocare il mito del sistema di sanità pubblica e non basta creare movimenti o slogan sul salvataggio del nostro sistema sanitario.

Esso è debole tutte le volte che si indebolisce il pensiero sociale e la visione positiva dello Stato come garante della “carità” e non tanto della salute, ma piuttosto dell'uguaglianza e della tutela di tutti cittadini considerati come persone.

Se si affievolisce questa visione dello Stato, ci sarà solo l'alternativa di un Servizio Sanitario Nazionale con carta di credito e gestito dal rancoroso ricorso al contenzioso legale.

Saluto al professor Walter Ricciardi

A nome della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie e mio personale invio al prof. Walter Ricciardi i più calorosi, collegiali, amichevoli e fraterni saluti a conclusione del suo incarico quale Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il prof. Ricciardi ha adempiuto al suo compito con straordinario rigore, ha rilanciato la maggiore Istituzione Scientifico Sanitaria italiana, ha dato e darà prestigio e dignità al nostro Paese dovunque lo rappresenti.

Ha coinvolto attivamente la comunità scientifica del nostro Paese costruendo nell'Istituto la casa della Buona Pratica Clinica.

Anche per questo tutti noi, che di questa comunità facciamo parte, gli dobbiamo molto. L'Istituto Superiore di Sanità anche grazie all'azione del prof. Ricciardi è diventato ancor di più per gli operatori sanitari e per i cittadini l'istituzione garante del rigore della scienza e delle sue evidenze e della salute degli italiani.

Claudio Cricelli

XI REPORT HEALTH SEARCH

ISTITUTO DI RICERCA DELLA SIMG:
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

edizione 2018



"Health Search è la fedele immagine dell'evoluzione qualitativa della Medicina Generale Italiana. Grazie ai suoi ricercatori costituisce lo standard di riferimento della ricerca clinica della SIMG e delle cure primarie del nostro Paese."

Claudio Cricelli

20°
Anniversario
1998 - 2018

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti del presente report sono consentite fatti salvi la citazione della fonte ed il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

© Copyright 2018 by S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)
Via del Sansovino, 179 – 50142 Firenze

Impaginazione e grafica:
Fabio Mazzoni

Finito di stampare nel mese di Novembre 2018

Versione digitale: una copia di questo report è disponibile all'indirizzo: <https://report.healthsearch.it>, sia in versione "dashboard" sia "sfogliabile" digitalmente.

Per informazioni in merito ai dati contenuti nel report contattare l'Istituto Health Search al seguente indirizzo e-mail: info@healthsearch.it

Contributi

Si ringraziano i responsabili delle seguenti Macro-Aree Cliniche e Progettuali SIMG: Dott. Pierangelo Lora Aprile (Fragilità), Dott. Damiano Parretti (Cronicità), Dott. Gerardo Medea (Prevenzione), Dott. Alessandro Rossi (Patologie Acute).

Health Search, Istituto di Ricerca della S.I.M.G.

(Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

Presidente SIMG: Claudio Cricelli

Direttore della Ricerca: Francesco Lapi

Consulente scientifico: Ettore Marconi, Carlo Piccinni

Analisi Statistiche HS: Elisa Bianchini, Alessandro Pasqua,
Serena Pecchioli, Monica Simonetti

Gruppo di lavoro del presente Rapporto

Coordinamento Scientifico: Francesco Lapi, Ettore Marconi, Carlo Piccinni.

Autori: Pier Lora Aprile, Elisa Bianchini, Ovidio Brignoli, Claudio Cricelli, Iacopo Cricelli, Francesco Lapi, Gerardo Medea, Alessandro Pasqua, Serena Pecchioli, Carlo Piccinni, Monica Simonetti.

Ricercatori del Network "Health Search"

I nostri ringraziamenti vanno in particolare a tutti i medici ricercatori del network Health Search-IQVIA LPD che partecipano e collaborano al Progetto Health Search con pazienza, senso del dovere, competenza ed interesse (per ragioni legate alla normativa attuale in tema di privacy non è purtroppo possibile pubblicare l'elenco dei nominativi).

IQVIA

IQVIA è un provider leader a livello globale nel fornire informazioni, tecnologie innovative e servizi di ricerca clinica, specializzato nell'utilizzo di dati e competenze scientifiche per aiutare i clienti a identificare le migliori soluzioni per i propri pazienti. Nata dalla fusione tra IMS Health e Quintiles, IQVIA offre un'ampia varietà di soluzioni che utilizzano gli elementi più innovativi in termini di informazioni, tecnologia, analytics e competenze per far progredire l'healthcare. IQVIA permette alle aziende di ripensare l'approccio alla ricerca clinica e alla commercializzazione, consentendo loro di innovarsi con maggiore sicurezza e accelerare l'identificazione di soluzioni efficaci. IQVIA è costituita da circa 55.000 dipendenti sparsi in più di 100 paesi, che condividono l'impegno di realizzare il potenziale della human data science. La capacità di analisi ed esecuzione di IQVIA permette alle aziende farmaceutiche, biotech e medical device, ai ricercatori medici, alle agenzie governative, ai payor e a tutti gli altri attori del mondo healthcare di ottenere una conoscenza più profonda delle aree terapeutiche, dei comportamenti umani e delle scoperte scientifiche allo scopo di portare avanti il cammino verso le cure. IQVIA è leader globale nella protezione dei dati individuali dei pazienti. L'azienda utilizza un ampio spettro di tecnologie e misure di controllo per migliorare il trattamento dei dati comuni, personali e sensibili, sempre in conformità ai regolamenti applicabili, permettendo al contempo di generare e analizzare quelle informazioni che consentono di far progredire il mondo della salute. Supporta SIMG garantendo le procedure di trasmissione, archiviazione e manutenzione dei dati afferenti al database HS ed è responsabile della gestione operativa e tecnica del Network dei Ricercatori. Intendiamo ringraziare tale struttura per la collaborazione e il prezioso lavoro che quotidianamente svolge al fine di mantenere attivo il progetto Health Search.

Introduzione

a cura del Presidente SIMG:

Claudio Cricelli

Già all'inizio degli anni '90 avevamo la consapevolezza che una grande quantità di dati si stesse accumulando negli archivi dei primi medici che usavano in maniera sistematica la cartella informatica della SIMG.

Millewin si stava diffondendo e aveva raggiunto nel 1995 quasi 1000 installazioni. Percepimmo allora l'opportunità di mettere mano ad una grande iniziativa che ci consentisse di trasformare i primi empirici tentativi di costruire un database della Medicina Generale in un fatto concreto.

Anni di tentativi, di viaggi, di scambi di esperienze e di confronti con chi in altri Paesi stava percorrendo la stessa strada nel Regno Unito, negli Stati Uniti, in Olanda. La consapevolezza che occorresse trovare, al di là delle enormi difficoltà tecniche, anche una sintonia di linguaggi attraverso classificazioni e codifiche allora come ancora oggi, largamente insufficienti ad esprimere la complessità della Medicina Generale.

Erano gli anni dell'innovazione anche in questo settore. La ICD-9 (ICD), International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death appena nata era rozza ed incapiente rispetto alle esigenze espressive della Medicina Generale. Nascevano allora modelli di classificazione più vicini alle esigenze della nostra professione, tenacemente avversati anche al nostro interno da chi non comprendeva l'esigenza di classificare e attribuire codici articolati e complessi alle osservazioni, ai nomi e alle complessità articolate della professione.

"To classify is to clarify" recitava un articolo del RCGP di quegli anni, dal caos alla chiarezza, "From Chaos to Clarity". Sembravano concetti assurdi per una parte arretrata di noi medici, inclusi alcuni di quelli che si occupavano di informatica medica anche al nostro interno.

Venivamo da un mondo in cui già l'uso della cartella informatica era un sacrilegio. Col tempo molti la accettavano per la semplicità della stampa delle ricette, ma continuavano ad adoperarla come una cartella cartacea, che la SIMG aveva peraltro ideato, stampato e diffuso sin dagli anni '70. Insistevano per annotare tutto in campo libero, con le parole e con terminologie disparate. Gli stessi nostri analisti hanno per anni avversato ed impedito che in Millewin si introducessero le codifiche estese.

Ma il numero delle nuove codifiche cresceva. Alcune in particolare tentarono con successo di classificare le "Reasons for encounters" - i motivi di consultazione.

The International Classification of Primary Care (ICPC) is a classification method for primary care encounters. It allows for the classification of the patient's reason for encounter (RFE), the problems/diagnosis managed, primary or general health care interventions, and the ordering of the data of the primary care session in an episode of care structure.

It was developed by the WONCA International Classification Committee (WICC), and was first published in 1987 by Oxford University Press (OUP). A revision and inclusion of criteria and definitions was published in 1998. The second revision was accepted within the World Health Organization's (WHO) Family of International Classifications.[1]

Nasceva allora anche la IC-Process-PC (International Classification of Process in Primary Care) una interclassificazione di procedure, processi, prescrizioni ed interventi operazionali della Medicina Generale.

La maggior parte di queste classificazioni ha dato luogo a codifiche astruse che, nel tentativo di far colloquiare tra loro elenchi di nomi di malattie, sintomi, procedure, farmaci, elenchi tabellari, producevano in realtà più confusione che chiarezza.

Poi negli anni '80, apparve James Read.

Un giovane medico di famiglia poco più che trentenne che a Loughborough nel Leicestershire, inventò una classificazione destinata a rivoluzionare definitivamente l'approccio alla intercodifica multidimensionale della Medicina Generale Inglese. Tale fu l'impatto della classificazione di Read, che essa nelle sue varie versioni fu acquisita onerosamente dal governo inglese (Crown copyright) che la mise poi a disposizione gratuitamente di tutti i medici inglesi. Essa consentì la costruzione del primo database storico della Medicina Generale del Regno Unito.

Andai a trovarlo nel suo studio e lo invitai a presentare la sua classificazione nel corso di un congresso di informatica medica che tenevamo tutti gli anni in Umbria.

...The scheme was structured similarly to ICD-9: each code was composed of four consecutive characters: first character 0-9, A-Z (excepting I and O), remaining three characters 0-9, A-Z/a-z (excepting i, l, o and O) plus up to three trailing period '.' charactersthe relative position of one code to another was represented through the code itself: [J...] is the common ancestor of all other codes with 'J' as the first character, and [J1..] in turn the common ancestor of all codes beginning 'J1'.Because of its four character code structure, Read Codes version 1 was more commonly known as 4-Byte Read. The first release was in April 1986; the final official release of 4-Byte Read occurred in April 2009. Read version 3 (Clinical Terms Version 3 or 'CTV3')The classification was developed in a context of increasing demand for quality information on primary care as part of growing worldwide attention to global primary health care objectives, including the WHO's target of "health for all".

Oggi il processo di integrazione delle classificazioni della Medicina Generale è evoluto sino alla SNOMED CT. Un vocabolario clinico strutturato e specificamente destinato all'uso nelle cartelle elettroniche della Medicina Generale.

SNOMED CT rappresenta il più completo ed esaustivo insieme di terminologia medica prodotta al mondo destinato a divenire lo standard da applicare a tutti i database attualmente esistenti.

In questo contesto, venuto ormai a maturazione nel 1998, nacque a Firenze "Health Search".

Nacque già adulto, grazie ad una scuola di formazione per ricercatori che ha formato nel tempo più di 1500 medici della SIMG che da venti anni raccolgono ogni singolo elemento della pratica medica quotidiana e lo inviano giorno dopo giorno, in forma totalmente anonima come vuole la legge, ai server di Health Search.

Health Search è divenuto in venti anni uno strumento di generazione di conoscenze scientifiche così evoluto da essere considerato uno dei più potenti, completi e sofisticati database di ricerca in Medicina Generale del mondo.

La produzione scientifica di Health Search è sterminata. La credibilità dei suoi dati è ormai verificata da innumerevoli validazioni incrociate.

Health Search è divenuto dal 2005 il Centro di Ricerca della SIMG che lo detiene. La facoltà di Economia dell'Università di Tor Vergata ne utilizza un set parallelo. Osmed per molti anni ha utilizzato Health Search per dare un denominatore che spieghi per quale ragione si impiegano i farmaci, chiarendo che le quantità prescritte non dicono nulla sulla motivazione clinica dell'uso delle medicine e soprattutto degli outcome clinici. Health Search contribuisce al rapporto Osservasalute. ISTAT ne utilizzerà presto le risorse.

Health Search compie oggi venti anni. Inizia un nuovo ciclo della sua vita, che sarà strettamente legato alla imprescindibile esigenza di far evolvere le cartelle cliniche destinate a divenire da semplici strumenti di registrazione a strumenti complessi di applicazione delle linee guida, di supporto ai processi clinici ed alla misurazione degli outcome.

Health Search è il punto di riferimento dell'evoluzione della Medicina Generale del nostro Paese che grazie ad esso è diventata disciplina clinica e di ricerca.

Health Search è la fedele immagine dell'evoluzione qualitativa di tutta la professione della Medicina Generale Italiana.

Grazie ai suoi ricercatori costituisce lo standard di riferimento della ricerca clinica della SIMG e delle cure primarie del nostro Paese.

Claudio Cricelli

Bibliografia

- Benson, Tim. "The history of the Read codes: the inaugural James Read Memorial Lecture 2011." ([PDF link](#)) *Informatics in primary care* 19.3 (2011): 173-182.
- Bentley T., Price C., Brown P. (13–15 September 1996). "Structural and lexical features of successive versions of the Read Codes". The Proceedings of the 1996 Annual Conference of The Primary Health Care Specialist Group of the British Computer Society. Archived from the original on 29 August 2010. Retrieved 2010-04-17.
- "Frequently Asked Questions about Clinical Terms (The Read Codes)". NHS Connecting for Health. Retrieved 2010-04-17.
- "SNOMED CT Implementation in Primary Care". NHS Digital. Retrieved 1 October 2017.
- "SNOMED CT". NHS Digital. Retrieved 1 October 2017.
- "Information Standards Notice – Deprecation" (PDF). Standardisation Committee for Care Information. Retrieved 15 May 2015.
- "Deprecation of Read Version 2 and Clinical Terms Version 3". Health & Social Care Information Centre. Retrieved 15 May 2015.
- NHS Digital. Retrieved 1 October 2017.

IL NETWORK

I medici e la popolazione in studio

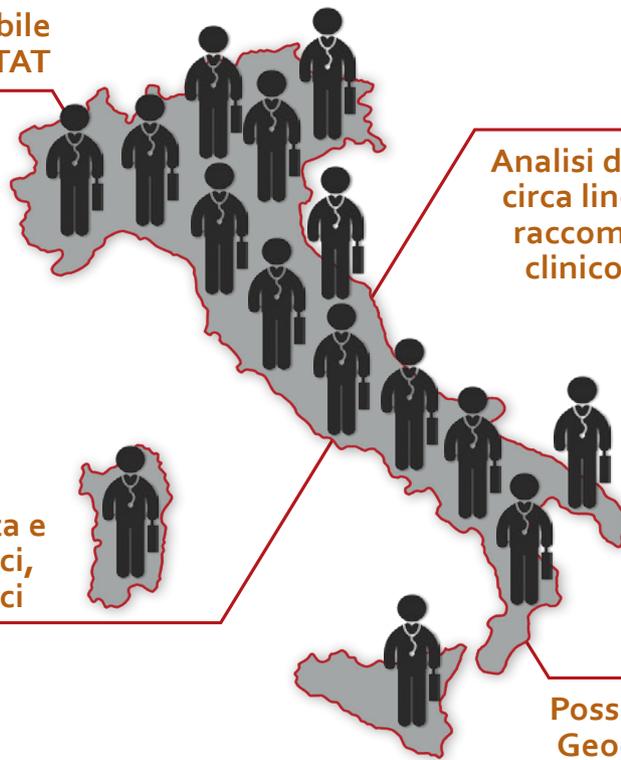
863

MEDICI RICERCATORI

800 RICERCATORI VALIDATI



Popolazione HS sovrapponibile
a popolazione italiana ISTAT



Analisi di "compliance"
circa linee guida e/o
raccomandazioni
clinico-terapeutiche

Rilevazione del dato accurata e
completa sugli aspetti clinici,
diagnostici e terapeutici

Possibilità di confronti
Geografici e Temporali

STUDI EPIDEMIOLOGICI

PUBBLICATI SU
RIVISTE SCIENTIFICHE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI



Gastroenterology

IJC International Journal of Cancer

Circulation

atherosclerosis

Endocrine

International Journal of
CARDIOLOGY

IL CARICO DI LAVORO

Contatti con i propri assistiti e prestazioni erogate

AUMENTO

CONTATTI/PAZIENTE/ANNO



2016

CONTATTI/PAZIENTE/ANNO
PER **ULTRA 85ENNI**



PATOLOGIE CON MAGGIOR NUMERO DI CONTATTI



LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO

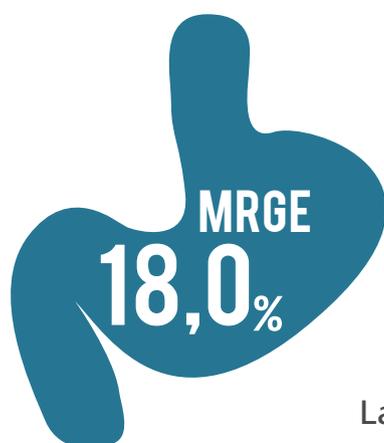
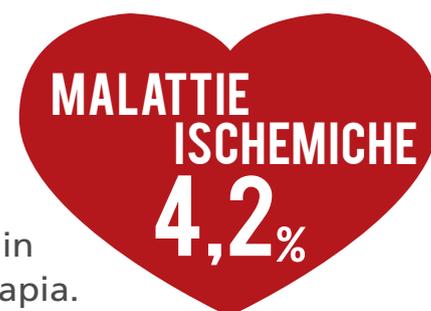
Prevalenza di malattia e modalità di impiego dei farmaci

Tra i pazienti con Ipertensione (28,1%) nel 2016, l'impiego dei sartani e beta bloccanti continua ad essere in crescita a discapito delle altre classi di farmaci che rimangono stabili o in leggera diminuzione.



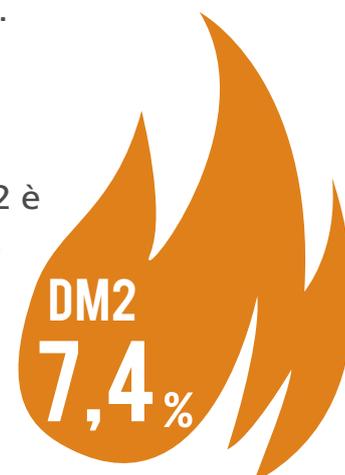
Si osserva un lieve aumento della prevalenza di malattia dal 2006 (0,9%) al 2016 (1,3%). Le terapie con beta bloccanti e sartani risultano in aumento mentre si riducono i trattamenti con ACE inibitori e glicosidi cardiaci.

La prevalenza delle malattie ischemiche del cuore presenta un lieve aumento nel corso degli ultimi 10 anni (3,4% nel 2006, 4,2% nel 2016). Aumentano i pazienti in trattamento farmacologico per tutte le categorie di farmaci in particolare i pazienti in politerapia.



La prevalenza di MRGE è in forte crescita: dal 6,2% del 2006 al 18,0% del 2016.

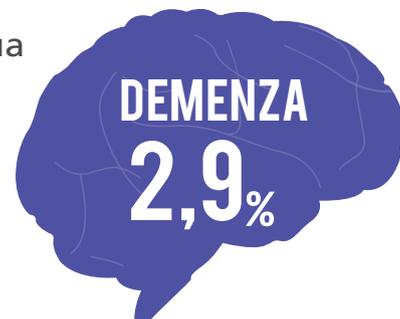
La prevalenza di Diabete Mellito di tipo 2 è aumentata dal 5,5% del 2006 al 7,4% del 2016, con un costante incremento dell'impiego dei farmaci ipoglicemizzanti.



LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO

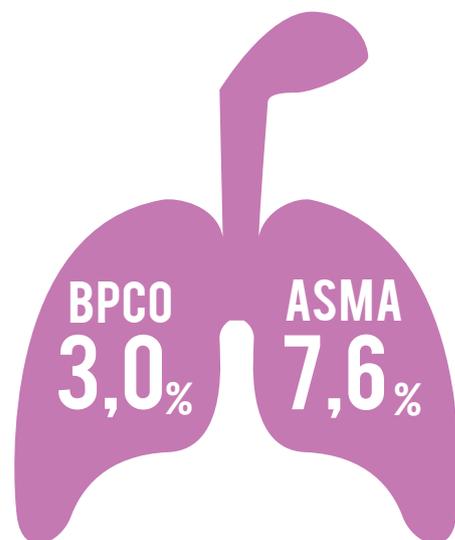
Prevalenza di malattia e modalità di impiego dei farmaci

La prevalenza di Demenza è in continua crescita: dall'1,2% del 2006 al 2,9% del 2016, con valori che arrivano a 23,4% tra le donne ultra 85enni e a 17,9% tra gli uomini ultra 85enni.



Nel trattamento della Depressione (5,8%), risultano in calo SSRI e triciclici, mentre sono in aumento gli SNRI.

La BPCO (3,0%) interessa maggiormente gli uomini ultra 85enni (17,7%), mentre l'Asma (7,6%) i giovani adulti tra i 15 e i 24 anni (10,6% maschi e 7,5% femmine).



L'Osteoartrosi (17,1%), negli ultra 85enni (57,1% donne e 45,0% uomini) è trattata sempre di più con corticosteroidi, paracetamolo e oppioidi, si riduce invece il trattamento con FANS.

INDICE

INFOGRAFICA.....	10
1. PRAFAZIONE.....	14
2. ORGANIZZAZIONE DEL REPORT.....	15
3. IL NETWORK DEI MMG.....	16
3.1 MMG attivi e qualità del dato.....	16
3.2 Popolazione di pazienti dei MMG validati.....	16
4. IL CARICO DI LAVORO.....	17
4.1 I contatti con gli assistiti.....	17
4.2 Le prestazioni erogate.....	18
5. LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO SOCIALE.....	19
6. LE RICERCHE DEI MMG RICERCATORI HS (2017-2018).....	49

1. PRAFAZIONE

Il Report Health Search anche quest'anno **si presenta in due formati: il classico report statico e la versione dinamica web-based**. Questa pluralità ha lo scopo di raggiungere il maggior numero di fruitori di questo strumento: dai Medici di Medicina Generale (MMG) agli epidemiologi, dagli amministratori sanitari ai ricercatori. Infatti, **il Report Health Search consente di scattare una fotografia nitida e obiettiva della Medicina Generale Italiana, scegliendo il punto di osservazione più adeguato alle proprie necessità**; ad esempio selezionando i dati di una o più regioni, oppure individuando il lasso temporale da monitorare o, ancora, specifici gruppi di pazienti.

Le informazioni presenti nelle diverse sezioni del report forniscono **un'analisi sistematica delle diverse sfaccettature dell'operato dei MMG**: dal carico di lavoro, alla prevalenza e management delle patologie a maggior impatto sociale, fino all'attività di ricerca riguardante le tematiche a maggior interesse clinico e scientifico. **Questo documento presenta una sintesi delle principali evidenze emerse dalle analisi realizzate sui dati disponibili dal 2006 al 2016**, al fine di favorire una più ampia diffusione dei contenuti di questo strumento.

2. ORGANIZZAZIONE DEL REPORT

Il report è organizzato in diverse sezioni che descrivono il lavoro del MMG nella sua totalità e complessità.

La prima sezione fornisce informazioni sul **network dei MMG Health Search** che costituiscono il pilastro portante del Report stesso.

La seconda sezione descrive **il carico di lavoro in Medicina Generale**. Il nucleo centrale del Report è costituito dalla terza sezione in cui si presenta nel dettaglio **l'epidemiologia delle patologie a maggior impatto sociale e in carico alla Medicina Generale**: patologie croniche e tumori che incidono sull'operato dei MMG. Il quadro epidemiologico presentato all'interno del Report è di estremo valore scientifico, come dimostrato dalle numerose collaborazioni nazionali e internazionali e dagli studi pubblicati nella letteratura scientifica internazionale. In questa sezione il Report, oltre a fornire il quadro epidemiologico di diverse patologie, restituisce informazioni sul **management terapeutico di tali patologie**, descrivendo le scelte prescrittive dei MMG, in termini di molecola e di impiego dei farmaci generici.

Un'ultima sezione del Report descrive le più recenti **ricerche condotte proprio dai MMG ricercatori Health Search** che, più di chiunque altro, sono in grado di individuare le problematiche cliniche e terapeutiche di maggior interesse e con un elevato impatto sul Sistema Sanitario Nazionale.



Per le analisi contenute in questo Report sono stati selezionati i pazienti attivi (vivi e non revocati) dal 1 Gennaio 2006 al 31 Dicembre 2016.

3. IL NETWORK DEI MMG

In questa sezione viene illustrato il coinvolgimento dei MMG nel Network Health Search, nonché la qualità dei dati da essi raccolti e dei processi messi in atto per il loro controllo, al fine renderli idonei alla realizzazione di analisi epidemiologiche accurate e attendibili.

3.1 MMG ATTIVI E QUALITÀ DEL DATO

Il coinvolgimento dei MMG ricercatori nel progetto Health Search si può dividere in due fasi ben distinte: (i) dal 2001 al 2003, in cui il numero dei MMG partecipanti è aumentato da 660 a 684 e (ii) dal 2004 al 2014, in cui, dopo una flessione del numero dei MMG partecipanti, si è registrata una crescita fino a raggiungere **863 MMG nel 2016**.

I dati raccolti da questi MMH sono continuamente sottoposti a un processo di validazione, al fine di garantire una numerosità campionaria e un'affidabilità sufficiente per condurre studi epidemiologici. Tale processo prevede sia la verifica della sovrapponibilità tra la popolazione contenuta nel database con quella generale descritta dall'ISTAT, sia il calcolo di un indice complessivo di qualità della registrazione. Sul totale degli 863 MMG partecipanti alla fine del 2016 ne **sono stati validati 800**, ovvero coloro che assicuravano un dato affidabile e rappresentativo della regione di appartenenza. Negli anni di attività di Health Search, **il numero dei medici validati è aumentato progressivamente da 290 del 2003 all'attuale 800**.

Tutte le analisi presentate nel report si riferiscono, pertanto, alla coorte degli 800 MMG validati.

3.2 POPOLAZIONE DI PAZIENTI DEI MMG VALIDATI

La popolazione di soggetti adulti, in carico agli 800 MMG "validati", è pari a **1.065.065 pazienti**. Confrontando la distribuzione regionale della popolazione Health Search con la popolazione residente in Italia al 01/01/2016 rilevata dall'ISTAT, emerge una sostanziale sovrapposizione tra le due popolazioni. Leggere differenze sono riscontrate solo per Lazio, Emilia Romagna e Veneto che risultano leggermente sottorappresentate in Health Search. Al contrario, nel Friuli Venezia Giulia il numero dei pazienti inclusi nel database risulta essere superiore al necessario, probabilmente a seguito dell'ampia partecipazione da parte dei MMG a progetti specifici promossi dalla SIMG e da Health Search.

La distribuzione per sesso e fasce d'età della popolazione Health Search risulta **sovrapponibile alla popolazione generale stimata dall'ISTAT**, con un rapporto femmine:maschi che aumenta al crescere dell'età, fino a raggiungere 2:1 tra gli ultra 85enni (2,8% di donne vs. 1,4% di uomini).

4. IL CARICO DI LAVORO

Questa sezione riporta un quadro oggettivo e aggiornato sul carico di lavoro del MMG, inteso **sia come contatti con i propri assistiti, sia come prestazioni erogate**, ossia interventi diagnostico-terapeutici. Occorre precisare che la stima derivante da queste analisi descrive il carico di lavoro dei MMG dovuto dalla sola attività clinica, mentre, con buona probabilità, essa non tiene conto di tutta l'attività burocratica svolta quotidianamente dai MMG e che incide per oltre il 50% sul tempo lavorativo.



Per **"contatti"** si intendono tutte le visite in ambulatorio che terminano con la registrazione di una diagnosi, di una prescrizione farmaceutica, di un'indagine diagnostico strumentale e/o di qualunque altro intervento che il MMG registra nella cartella clinica informatizzata (es. richiesta di visita specialistica, registrazioni di pressione arteriosa, BMI, etc.). Si precisa che la registrazione di una o più diagnosi e/o di una o più terapie nel corso della stessa giornata di ambulatorio per un dato paziente viene considerate come un singolo contatto.

Per **"prestazioni erogate"** si intendono il numero di interventi diagnostico-terapeutici. È stato calcolato il rapporto tra il numero di contatti che culminano con la registrazione di almeno una prestazione (indagine diagnostico-strumentale e di laboratorio, prescrizione farmaceutica, visita specialistica) su 100 contatti effettuati dal MMG (denominatore). Si precisa che la registrazione di due o più richieste di visite specialistiche e/o due o più prescrizioni farmaceutiche nel corso di una stessa visita costituisce un singolo contatto attribuibile alla visita specialistica e uno da attribuire alla prescrizione.

4.1 I CONTATTI CON GLI ASSISTITI

In tutti gli anni osservati si nota **un graduale e costante incremento del carico di lavoro, con un raddoppio tra il 2006 e il 2016** (da 5,5 contatti/paziente/anno nel 2006 a 9,9 contatti/paziente/anno nel 2016). Questo andamento è comune sia tra i pazienti di sesso femminile (da 6,2 contatti/paziente/anno nel 2006 a 10,9 contatti/paziente/anno nel 2016), sia per quelli di sesso maschile (da 4,9 contatti/paziente/anno nel 2006 a 8,9 contatti/paziente/anno nel 2016).

In tutti gli anni considerati (2006-2016) **la maggior parte dei contatti medico-paziente è rappresentata dalle visite di tipo "ambulatoriale" seguite dalla "richiesta di farmaci e prestazioni"**. Il peso delle visite ambulatoriali sul totale dei contatti medico-pazienti è diminuito progressivamente negli ultimi anni, andando dal 74% del 2011 al 54% del 2016.

A questo andamento si contrappone **la quota di contatti per effettuare una richiesta di farmaci e prestazioni, che è aumentata considerevolmente dal 17% del 2011 al 37% del 2016**. Infine, le visite domiciliari, così come le telefonate al paziente o altri tipi di prestazioni (es. consultazione cartelle cliniche) rappresentano una percentuale più bassa del carico di lavoro complessivo del MMG in tutti gli anni considerati.

Il numero medio di contatti annuali registrati nel 2016, stratificato per fasce di età e sesso, **cresce all'aumentare dell'età dei pazienti in entrambi i sessi**, fino a raggiungere 23,9 contatti/paziente/anno per gli uomini ultra 85enni e 22,4 contatti/paziente/anno per le donne della stessa fascia d'età. Inoltre, mentre il numero di contatti/paziente/anno delle donne è superiore a quello degli uomini nelle fasce d'età più giovani, dopo i 74 anni si osserva un'inversione, con gli uomini che fanno registrare un maggior numero di contatti rispetto alle donne.

L'analisi per area geografica indica **un numero di contatti maggiori per i MMG che operano nel Centro-Sud** (in particolare, Umbria e Puglia per l'anno 2016).

4.2 LE PRESTAZIONI EROGATE

La distribuzione del carico di lavoro in funzione della tipologia di prestazioni erogata rimane costante in tutto il periodo considerato (2006-2016). Nel 2016 le richieste di prescrizioni farmaceutiche rappresentano il 63% dei contatti, seguite dalle richieste di indagini diagnostico-strumentali e di laboratorio (25%) e dalle richieste di visite specialistiche (12%).

Tra le **patologie che hanno generato il maggior numero di contatti, l'ipertensione non complicata** è quella maggiormente rappresentata (20,0% dei contatti totali nel 2016), seguita dal **diabete mellito di tipo II** (6,9%), dalla **dislipidemia** (5,2%) e dalla **malattie ischemiche** (4,5%).

5. LE PATOLOGIE A MAGGIOR IMPATTO SOCIALE

Questa sezione riporta l'epidemiologia delle principali patologie croniche con un elevato impatto sociale in carico alla Medicina Generale Italiana. Diversamente dagli studi epidemiologici basati su specifiche raccolte dati e da quelli che impiegano flussi sanitari di carattere amministrativo, come le schede di dimissione ospedaliera (SDO), i dati contenuti nel database Health Search consentono di mappare le patologie croniche in maniera completa e continuativa, a prescindere dalla manifestazione o meno di un evento acuto con conseguente ricorso alla struttura ospedaliera. Inoltre, essi consentono di descrivere nel dettaglio tutte le dinamiche assistenziali del territorio. **Queste informazioni, pertanto, rappresentano un importante strumento di politica ed economia sanitaria, in quanto, consentono di conoscere la distribuzione di una determinata patologia a livello territoriale e, di conseguenza, permettono di stimare il consumo di risorse e il relativo carico di spesa.**

Oltre a fornire il quadro epidemiologico aggiornato, per ogni condizione clinica presa in considerazione **si analizzano le scelte prescrittive operate dal MMG, in termini di molecola impiegata e ricorso ai farmaci generici, al fine di giungere a valutazioni sull'appropriatezza di impiego dei farmaci e sulla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.**



PER OGNI PATOLOGIA SONO STATE ANALIZZATE:

Prevalenza "lifetime" di patologia standardizzata per fasce d'età e stratificata per sesso dal 2006 al 2016. Essa misura la proporzione cumulativa di individui di una popolazione che, entro la fine di un dato periodo di osservazione, ha avuto una diagnosi di patologia.

Prevalenza d'uso di farmaci per la specifica patologia. Essa viene calcolata dividendo il numero di soggetti che, nel corso dell'anno di osservazione, hanno ricevuto una prescrizione di un determinato farmaco per il totale dei pazienti affetti dalla patologia considerata nell'anno

Quota di prescrizione del generico calcolata come % delle DDD prescritte ai pazienti affetti da una data patologia, distinguendo tra prescrizione del farmaco generico (intesa anche come prescrizione del solo principio attivo) e quella del farmaco branded.

Di seguito sono riportati i principali dati epidemiologici rilevati per singola patologia.

IPERTENSIONE ARTERIOSA**PREVALENZA (2016)**

28,1%

TREND 2006 - 2016

Crescente: dal 21,0% nel 2006 al 28,1% nel 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Maggiore prevalenza in alcune regioni del Sud, in particolare Campania (30,8%), Calabria (30,1%) e Sicilia (29,6%), nonché in alcune del Nord, come Liguria (29,9%) ed Emilia Romagna (29,3%).

DIFFERENZE DI GENERE

Maggiore prevalenza nelle donne rispetto agli uomini (28,5% vs. 27,6%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Relazione positiva tra aumento dell'età e aumento della prevalenza, con il picco nella fascia degli ultra 85enni sia per le donne (70,3%), sia per gli uomini (66,7%).

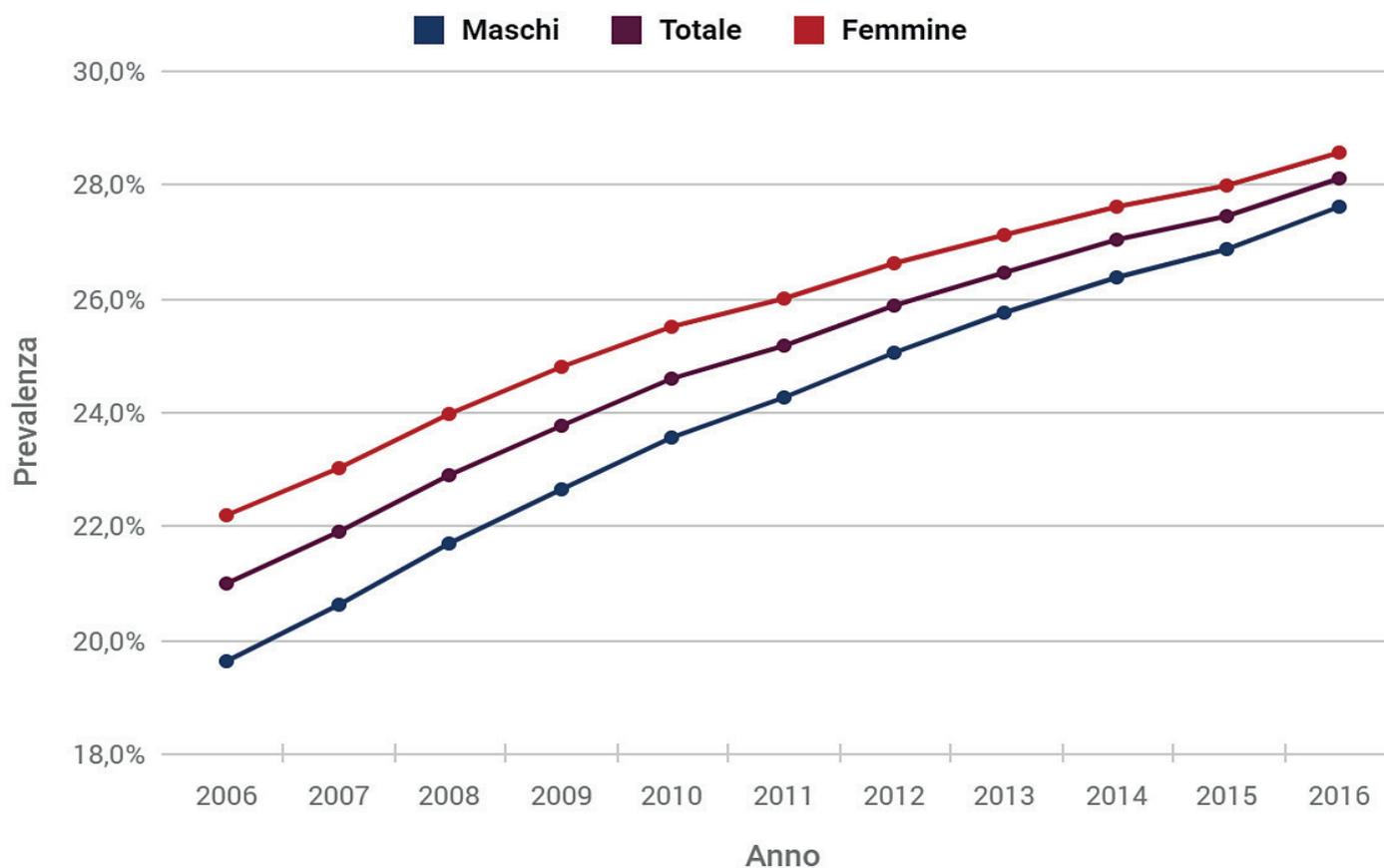
PREVALENZA USO FARMACI

Trend in crescita dal 2006 al 2016 per sartani e beta bloccanti, mentre le altre classi di farmaci presentano una leggera diminuzione. Gli ACE inibitori rappresentano la classe di farmaci maggiormente prescritta (36,1%), seguiti da beta bloccanti (32,2%) e da sartani (31,7%). Le classi meno prescritte, invece, sono risultate i calcio antagonisti (20,8%), i diuretici (18,2%) e gli alfa bloccanti (5,4%).

QUOTA GENERICI

Quota di generici in crescita per tutte le classi di farmaci. Nel 2016 essa era pari al 32,2% per i beta bloccanti, al 26,9% per gli ACE Inibitori, al 20,8% per i calcio antagonisti, al 19,6% per gli alfa bloccanti, al 13,2% per i diuretici e al 13,0% per i sartani.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI IPERTENSIONE ARTERIOSA:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI ANTIPERTENSIVI

ACEI: ACE-Inibitori; SAR: Sartani; BETA: Beta-Bloccanti; CAA: Calcio-Antagonisti; DIUR: Diuretici; ALFA: Alfa-Bloccanti

Anno	ACEI	% Gen.ci	BETA	% Gen.ci	SAR	% Gen.ci	CAA	% Gen.ci	DIUR	% Gen.ci	Alfa	% Gen.ci
2016	36,12	26,94	32,24	29,32	31,76	12,99	20,84	21,06	18,25	13,22	5,36	19,57
2015	35,67	26,30	31,15	28,91	31,74	11,72	20,97	19,94	18,27	13,08	5,39	19,02
2014	36,62	24,84	30,90	28,24	32,15	10,61	21,75	17,51	18,77	12,85	5,55	18,15
2013	37,20	23,88	30,10	27,37	32,28	9,05	22,19	16,43	18,68	12,78	5,67	16,16
2012	37,36	21,96	29,19	26,59	32,47	7,11	22,65	15,15	18,69	13,36	5,81	16,69
2011	38,15	19,68	28,58	24,86	32,22	3,48	23,91	11,91	18,94	12,43	6,09	15,50
2010	38,74	17,30	27,94	23,51	31,92	1,75	24,70	9,24	19,54	11,42	6,32	14,29
2009	39,53	13,12	27,12	21,00	30,69	0,00	24,97	7,35	19,72	11,07	6,49	12,28
2008	40,01	8,40	26,20	20,88	29,26	0,00	25,07	6,21	19,80	11,01	6,63	9,92
2007	40,06	3,99	25,16	21,85	27,73	0,00	24,87	3,67	20,13	10,77	6,96	4,77
2006	40,67	2,71	24,86	22,13	27,22	0,00	25,80	3,78	20,92	9,36	7,43	0,00

ICTUS ISCHEMICO**PREVALENZA (2016)**

4,3%

TREND 2006 - 2016

In netta crescita, andando dal 2,1% nel 2006 al 4,3% nel 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Alcune regioni del Centro Nord presentano stime più alte di ictus ischemico, in particolare la Valle d'Aosta (10,7%), l'Emilia Romagna (5,9%), il Veneto (5,5%), la Liguria (4,9%) e il Trentino Alto Adige (4,7%).

DIFFERENZE DI GENERE

Il sesso maschile presenta stime di prevalenza superiori al sesso femminile (4,5% vs. 4,1%).

DIFFERENZE DI ETÀ

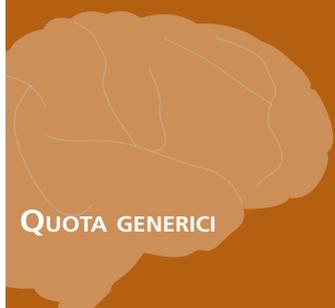
Aumento della prevalenza all'aumentare dell'età, raggiungendo il massimo negli ultra 85enni, sia tra gli uomini (22,7%), che tra le donne (17,7%).

PREVALENZA USO FARMACI

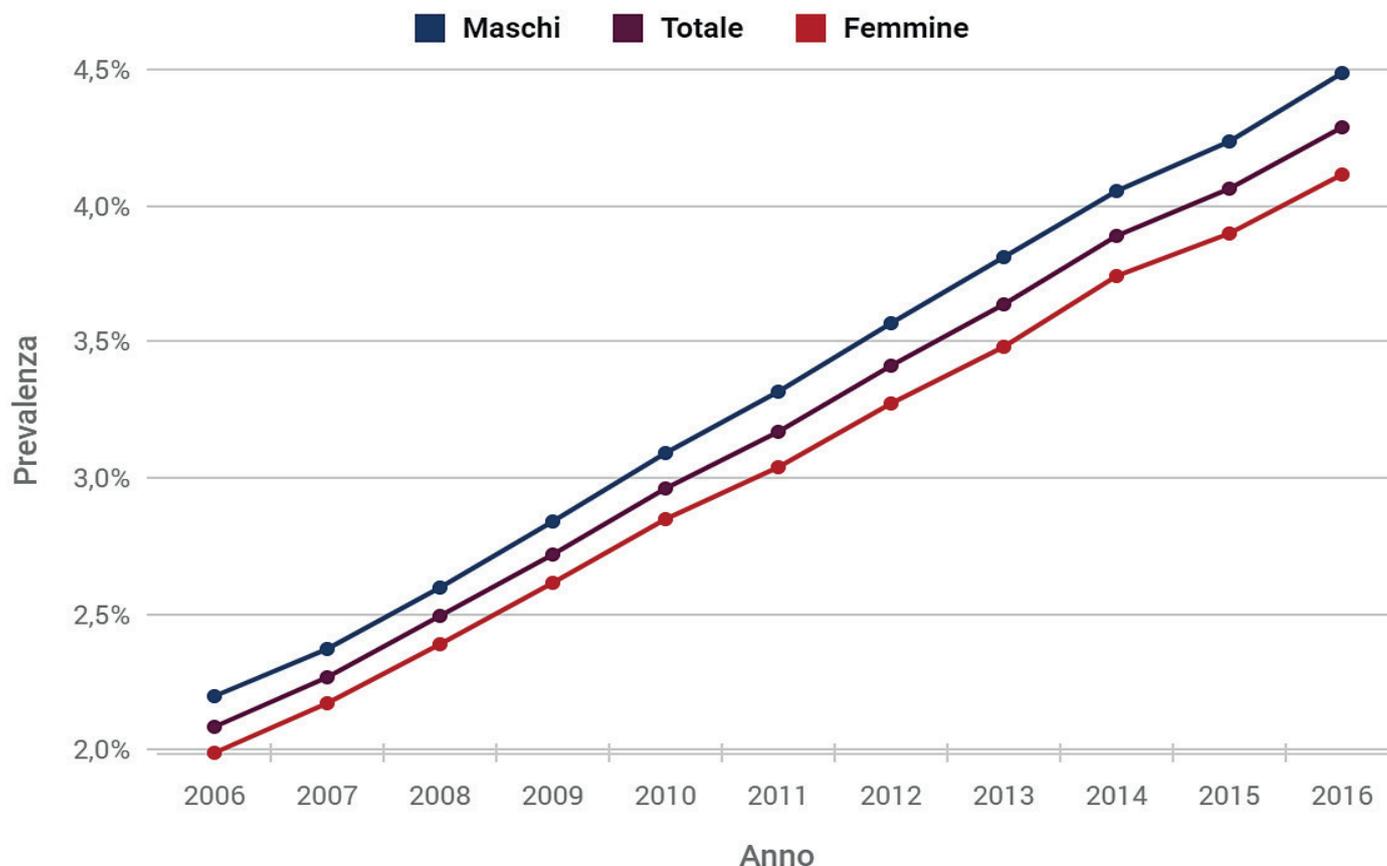
Sostanziale stabilità per i farmaci antipertensivi e antitrombotici, con valori superiori al 75% sul totale dei soggetti con diagnosi di ictus. Tra il 2006 e il 2016 si è osservato, inoltre, un aumento nell'uso della politerapia (28,3% nel 2006 vs. 41,8% nel 2016). Tale andamento è da imputare principalmente all'uso crescente di ipolipidemizzanti (35,1% nel 2006 vs. 54,6% nel 2016).

QUOTA GENERICI

Quota di generici in crescita per tutte le classi di farmaci. Nel 2016 questa era pari al 36,6% per gli antipertensivi, al 28,6% per gli ipolipidemizzanti e all'11,6% per gli antitrombotici.



**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI ICTUS ISCHEMICO:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI

POLI: Politerapia; AIPER: Antipertensivi; IPO: Ipolipidemizzanti; ATRO: Antitrombotici

Anno	POLI	AIPER	% Gen.ci	ATRO	% Gen.ci	IPO	% Gen.ci
2016	41,77	77,80	36,57	73,39	11,56	54,60	28,58
2015	41,34	77,21	35,34	73,04	11,05	53,58	27,40
2014	41,62	77,89	33,51	74,72	10,65	53,40	21,08
2013	41,62	77,96	32,04	75,38	9,86	53,00	15,74
2012	40,27	77,61	30,27	75,16	9,99	51,40	14,17
2011	39,44	77,81	27,11	75,63	10,28	50,15	11,32
2010	38,06	77,52	24,66	75,96	10,41	47,76	10,13
2009	36,32	77,09	21,12	76,17	10,76	45,23	9,23
2008	33,86	76,14	18,31	75,71	11,08	41,76	7,21
2007	30,38	74,49	15,40	74,27	11,14	37,76	3,88
2006	28,31	74,63	13,95	74,64	11,56	35,07	0,30

MALATTIE ISCHEMICHE DEL CUORE**PREVALENZA (2016)**

4,2%

TREND 2006 - 2016

Leggera crescita: dal 3,4% del 2006 al 4,2% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Presenti differenze tra le diverse regioni, con valori più elevati in Campania (6,1%), Sicilia (4,9%), Emilia Romagna (4,5%), Calabria (4,5%) e Lazio (4,2%).

DIFFERENZE DI GENERE

Valori molto più elevati nei maschi rispetto alle femmine (5,5% vs. 2,9%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Incremento della prevalenza all'aumentare dell'età, sia per i maschi sia per le femmine. Il picco di prevalenza si registra tra gli ultra 85enni sia uomini (22,7%) che donne (17,7%).

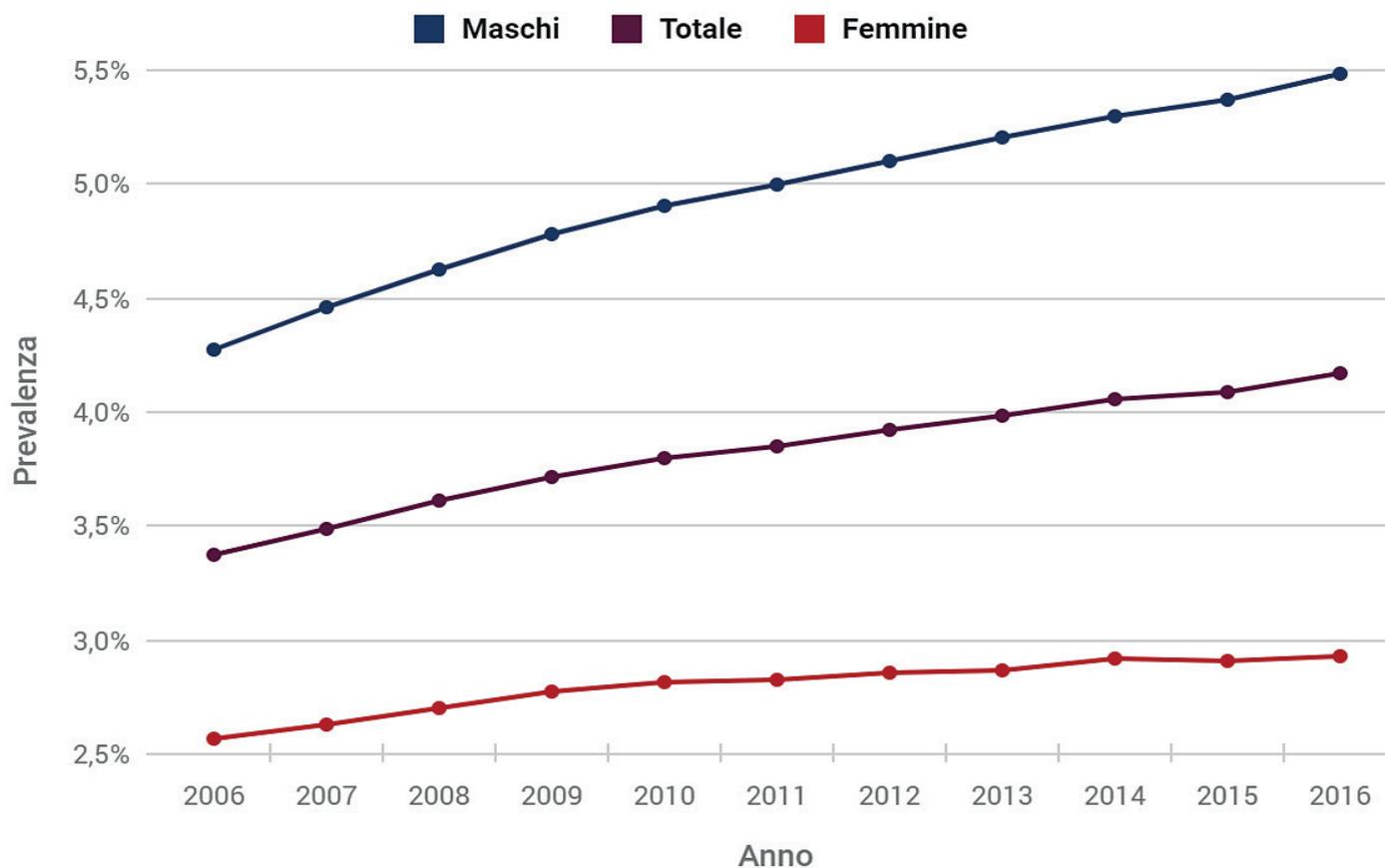
PREVALENZA USO FARMACI

Leggero aumento tra il 2006 e il 2016 per antipertensivi (dall'83,2% all'85,6%) e per antitrombotici (dal 75,1% al 78,0%). Un aumento più marcato si riscontra, invece, nell'uso di ipolipidemizzanti che variano dal 52,0% del 2006 al 67,5% del 2016, con conseguente aumento della politerapia che aumenta dal 45,5% nel 2006 al 59,6% nel 2016.

QUOTA GENERICI

Nel 2016 la quota dei generici era pari al 37,8% per gli antipertensivi, al 20,0% per gli ipolipidemizzanti e al 9,7% per gli antitrombotici.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI MALATTIE ISCHEMICHE DEL CUORE:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI

POLI: Politerapia; AIPER: Antipertensivi; IPO: Ipolipidemizzanti; ATRO: Antitrombotici

Anno	POLI	AIPER	% Gen.ci	ATRO	% Gen.ci	IPO	% Gen.ci
2016	59,59	85,59	37,83	78,03	9,69	67,46	20,00
2015	58,15	84,66	36,82	76,80	8,99	66,11	18,96
2014	58,40	85,61	35,76	77,82	8,75	66,12	14,80
2013	58,20	85,28	34,35	77,66	7,71	65,94	10,78
2012	57,23	84,96	33,08	77,11	7,77	65,11	9,41
2011	55,85	85,17	30,18	77,09	7,47	63,85	7,36
2010	54,96	85,05	27,91	77,65	7,20	62,13	6,99
2009	53,27	84,73	25,08	77,41	7,46	60,16	6,59
2008	51,01	84,14	22,91	76,82	7,65	57,41	5,48
2007	47,57	82,47	21,26	75,07	7,95	53,84	3,18
2006	45,51	83,19	20,10	75,12	7,91	52,02	0,24

SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO**PREVALENZA (2016)**

1,3%

TREND 2006 - 2016

Lievemente in crescita: da 0,9% del 2006 all'1,3% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Valori più elevati in diverse regioni del Nord, in particolare, Emilia Romagna e Toscana (1,7% ciascuna), Friuli Venezia Giulia e Liguria (1,6% ciascuna).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime analoghe sia negli uomini sia nelle donne.

DIFFERENZE DI ETÀ

La prevalenza aumenta notevolmente all'aumentare dell'età per entrambi i generi: tra i 75-84enni (5,7% tra i maschi vs. 4,5% tra le femmine), e tra gli ultra 85enni (12,4% tra i maschi vs. 10,9% tra le femmine).

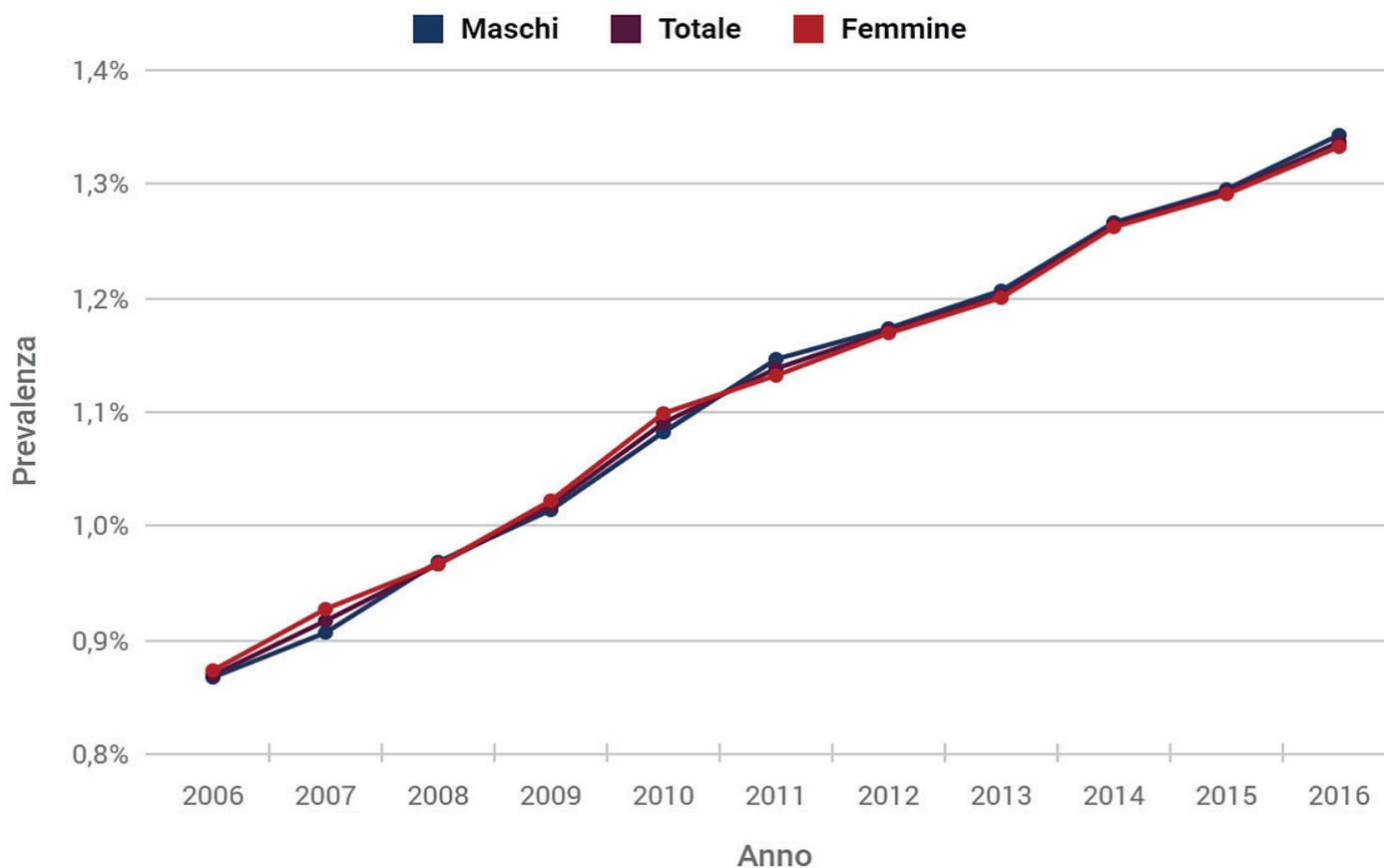
PREVALENZA USO FARMACI

Tra il 2006 e il 2016 diuretici, beta bloccanti e sartani sono risultati in crescita, mentre glicosidi e ACE inibitori in costante calo. La classe di farmaci maggiormente impiegata è stata quella dei diuretici (71,7%), seguiti dai beta bloccanti (60,8%), dagli ACE inibitori (40,3%). Sartani e glicosidi, invece, vengono prescritti a una quota minore di pazienti: rispettivamente al 27,6% e 14,0% dei pazienti.

QUOTA GENERICI

La quota di generici nel 2016 è stata del 37,2% per i beta bloccanti, seguita dal 31,1% per gli ACE inibitori, dal 20,0% per i diuretici e dal 18,0% per i sartani. Mentre, per i glicosidi cardiaci non sono disponibili farmaci generici.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI CARDIOVASCOLARI

DIUR: Diuretici; BETA: Beta-Bloccanti; ACEI: Ace-Inibitori (da soli o in associazione);
SAR: Sartani (da soli o in associazione); GLU: Glucosidi

Anno	DIUR	% Gen.ci	BETA	% Gen.ci	ACEI	% Gen.ci	SAR	% Gen.ci	GLU	% Gen.ci
2016	71,70	20,05	60,83	37,22	40,31	31,07	27,57	18,03	14,02	0,00
2015	70,86	19,88	58,23	36,34	41,11	30,28	27,70	16,43	14,84	0,00
2014	72,04	19,81	56,89	35,31	42,93	28,69	28,40	14,93	16,65	0,00
2013	71,03	20,48	55,62	33,06	44,87	26,40	29,56	12,85	18,39	0,00
2012	70,86	21,44	53,07	31,21	46,01	23,89	29,70	9,60	19,56	0,00
2011	71,24	19,78	51,37	28,31	47,89	21,07	29,60	4,85	21,74	0,00
2010	71,15	18,86	48,79	25,23	48,62	17,07	29,97	2,15	23,62	0,00
2009	70,15	19,61	46,01	20,17	49,79	13,96	28,90	0,00	25,37	0,00
2008	68,88	20,10	43,05	18,11	51,69	9,70	27,64	0,00	27,81	0,00
2007	67,87	18,75	39,40	18,68	52,72	4,36	25,19	0,00	29,86	0,00
2006	68,22	17,63	37,30	17,84	53,60	3,72	24,34	0,00	32,20	0,00

DIABETE MELLITO TIPO 2**PREVALENZA (2016)**

7,4%

TREND 2006 - 2016

Trend crescente: dal 5,5% del 2006 al 7,4% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Gradiente geografico, con un aumento progressivo delle stime andando dal Nord verso il Sud. Le regioni a più alta prevalenza sono risultate la Calabria (9,5%) e la Sicilia (9,0%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime più elevate negli uomini rispetto alle donne (8,2% vs. 6,7%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente al crescere dell'età sia per i maschi sia per le femmine, con un picco nella fascia 75-84 anni (24,1% tra i maschi e 18,8% tra le femmine) e una successiva riduzione negli ultra 85enni.

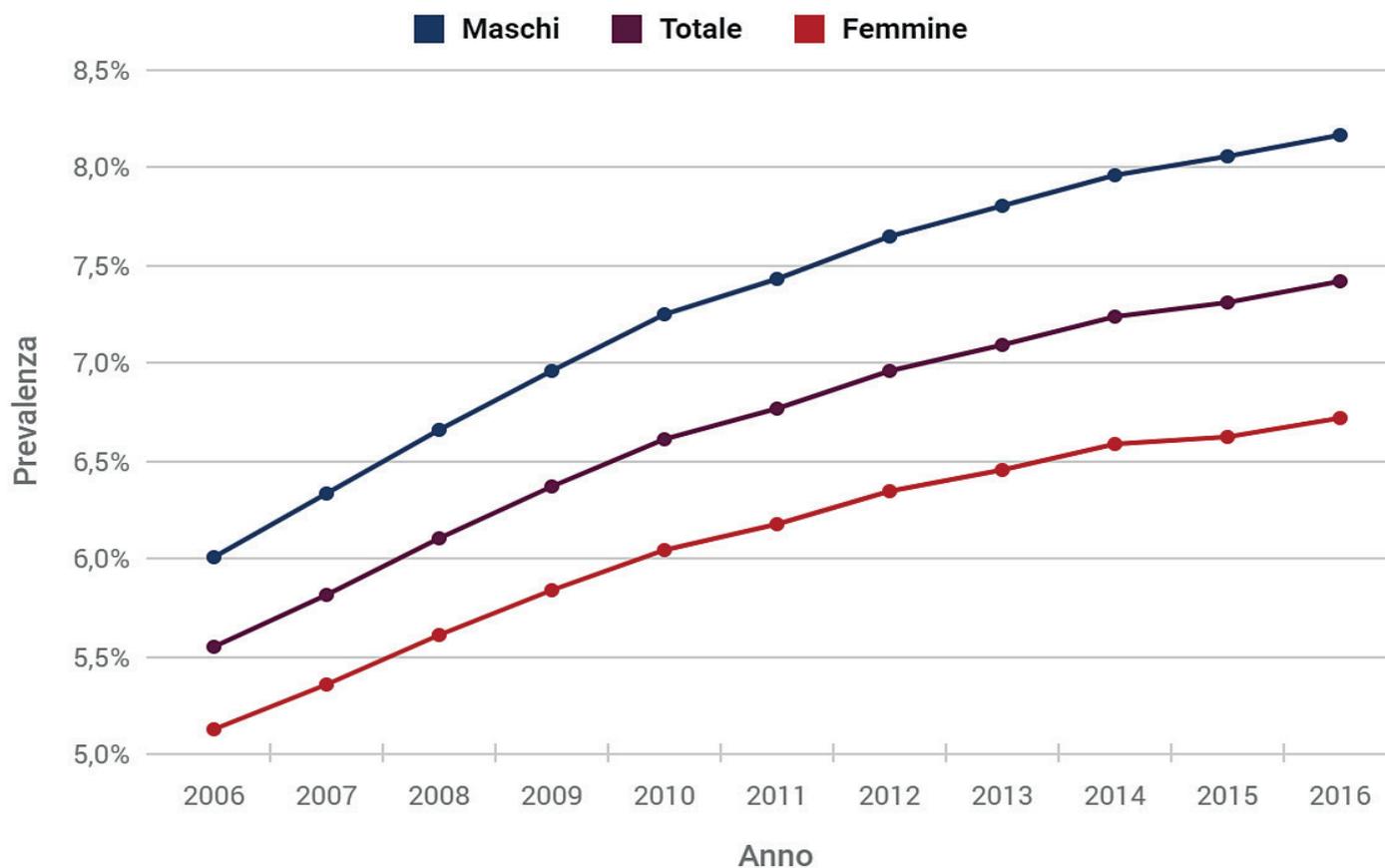
PREVALENZA USO FARMACI

Importante aumento nella prevalenza d'uso di metformina (29,0% nel 2006 vs. 47,0% nel 2016), accompagnata da una riduzione delle sulfaniluree (40,3% nel 2006 vs. 16,9% nel 2016); tutti gli altri farmaci antidiabetici mostrano un costante aumento tra il 2006 e il 2016. Le insuline nel 2016 sono state prescritte al 16,0% dei pazienti con diabete, mentre la repaglinide al 7,6%, i DDP4 al 6,2% e i glitazoni al 3,9%.

QUOTA GENERICI

La quota di farmaci generici nel 2016 è stata pari al 52,4% delle prescrizioni di repaglinide, al 42,5% di quelle della metformina, al 19,9% delle sulfaniluree e al 7,6% dei glitazoni. Per insuline e DDP-4, invece, i generici non sono disponibili sul mercato.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI DIABETE MELLITO TIPO 2:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI ANTIDIABETICI

MET: Metformina; SULF: Sulfaniluree (sole o in associazione con Metformina);

INS: Insulina; REP: Repaglinide; GLIT: Glitazoni (soli o in associazione con Metformina);

DDP4/GLP1: Inibitori DDP4/Agonisti GLP1 (soli o in associazione con Metformina); ALTRI: Altri antidiabetici

Anno	MET	% Gen.ci	SULF	% Gen.ci	INS	% Gen.ci	REP	% Gen.ci	DDP4	% Gen.ci	GLIT	% Gen.ci	ALTRI	% Gen.ci
2016	46,99	42,51	16,85	19,90	16,04	0,00	7,58	52,36	6,16	0,00	3,86	8,34	7,04	13,84
2015	45,85	41,15	17,87	18,80	15,44	0,00	8,13	50,07	5,86	0,00	4,17	6,46	5,26	15,40
2014	46,17	37,80	19,39	18,58	15,27	0,00	8,64	47,76	6,11	0,00	4,36	4,26	3,91	15,26
2013	45,89	36,44	20,55	18,57	14,88	0,00	8,69	44,56	6,72	0,00	4,31	1,86	3,11	7,06
2012	45,34	35,36	22,71	16,85	14,38	0,00	8,69	42,44	5,62	0,00	4,51	0,25	2,74	0,51
2011	44,83	33,04	25,60	13,64	13,97	0,00	8,53	33,70	3,86	0,00	4,85	0,00	2,38	0,61
2010	43,25	31,89	28,49	10,98	13,72	0,00	8,24	12,35	1,90	0,00	5,40	0,00	1,81	1,04
2009	40,20	27,31	31,68	9,67	12,79	0,00	7,43	0,00	0,98	0,00	4,67	0,00	0,78	0,00
2008	36,27	21,76	34,73	6,77	11,97	0,00	6,52	0,02	0,42	0,00	3,89	0,00	0,91	0,00
2007	31,89	21,31	37,32	7,04	11,45	0,00	5,68	0,00	0,00	-	2,54	0,00	0,94	0,00
2006	28,97	20,04	40,31	7,56	11,36	0,00	5,15	0,00	0,00	-	1,29	0,00	1,01	0,00

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)**PREVALENZA (2016)**

3,0%

TREND 2006 - 2016

Trend crescente: dal 2,3% del 2006 al 3,0% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Valori più elevati nel Sud. La regione con la prevalenza più elevata è risultata la Campania (4,2%), seguita da Basilicata (3,9%) e da Puglia e Abruzzo (3,8% ciascuna).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime sensibilmente maggiori negli uomini rispetto alle donne (3,6% vs. 2,5%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Valori crescenti all'aumentare dell'età, con un netto incremento nel sesso maschile che raggiunge il picco negli ultra 85enni (17,7%), mentre per le donne il picco massimo di prevalenza è pari a 8,8%, sempre tra le ultra 85enni.

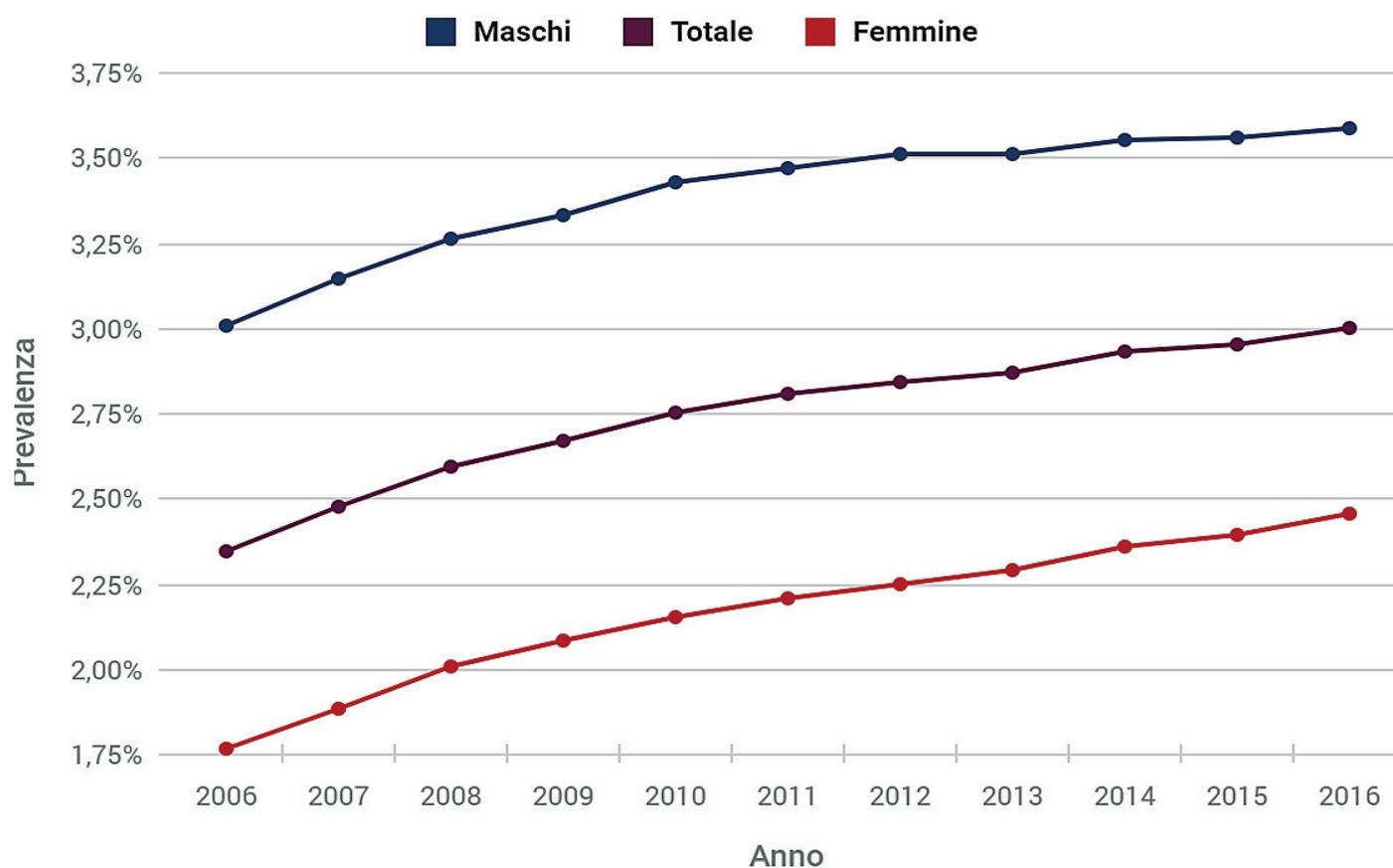
PREVALENZA USO FARMACI

La prevalenza dei broncodilatatori è aumentata dal 32,8% del 2006 al 37,7% del 2016, mentre le associazioni adrenergici/corticosteroidi inalatori sono aumentate fino al 2010 (31,6%), per poi calare negli anni successivi e raggiungere il 29,7% nel 2016. Gli antileucotrieni, in tutto il periodo considerato, sono rimasti costanti, con valori attorno al 2%, al contrario, sono calati drasticamente i corticosteroidi in monoterapia (dal 24,0% del 2006 al 20,4% del 2016) e le xantine (dal 14,0% del 2006 al 4,9% del 2016).

QUOTA GENERICI

Per la BPCO sono disponibili pochissimi prodotti generici, pertanto, le quote di prescrizione di generici sono esigue: nel 2016 la quota di generici dei broncodilatatori era pari all'1,1% e dei corticosteroidi inalatori allo 0,6%). Fanno eccezione gli antileucotrieni, il cui impiego per il 19,0% ha riguardato prodotti generici.

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI BPCO: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)



PREVALENZA D'USO DI FARMACI RESPIRATORI

ASS: Associazioni adrenergici/corticosteroidi inalatori; BRO: Broncodilatatori; ICS: Corticosteroidi inalatori;
XAN: Xantine; LEUC: Antileucotrieni

Anno	ASS	% Gen.ci	BRO	% Gen.ci	ICS	% Gen.ci	XAN	% Gen.ci	LEUC	% Gen.ci
2016	29,69	0,00	37,71	1,06	20,43	0,61	4,88	0,00	1,80	18,96
2015	29,36	0,00	37,16	1,12	21,23	0,52	5,42	0,06	1,79	15,83
2014	29,03	0,00	36,63	1,11	20,38	0,66	5,68	0,05	1,84	12,60
2013	28,92	0,00	35,88	1,27	21,29	0,51	6,77	0,00	1,94	7,99
2012	28,97	0,00	34,66	1,52	20,66	0,69	7,58	0,00	1,99	0,00
2011	29,99	0,00	34,73	1,60	21,15	0,46	8,58	0,00	2,07	0,00
2010	31,55	0,00	33,60	1,79	21,62	0,37	9,50	0,00	2,07	0,00
2009	31,35	0,00	33,09	2,05	22,14	0,26	10,47	0,00	2,02	0,00
2008	30,14	0,00	32,11	2,20	22,41	0,27	11,05	0,00	1,89	0,00
2007	28,52	0,00	32,53	2,15	23,90	0,14	12,38	0,03	2,01	0,00
2006	27,81	0,00	32,79	0,01	24,04	0,12	13,97	0,00	2,12	0,00

ASMA BRONCHIALE**PREVALENZA (2016)**

7,6%

TREND 2006 - 2016

Netta crescita tra il 2006 (3,6%) e il 2016 (7,6%).

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Elevata variabilità geografica nelle stime di prevalenza: la regione con la prevalenza più elevata è risultata la Campania (14,3%), seguita da Abruzzo e Molise (8,2%), Sicilia (8,0%) e Liguria (7,9%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime maggiori nelle donne rispetto agli uomini (8,3% vs. 6,8%).

DIFFERENZE DI ETÀ

Per gli uomini esiste una relazione inversa all'aumentare dell'età, andando da 10,6% nella fascia 15-24 anni a 5,1% negli ultra 85enni. Invece, tra le donne la prevalenza presenta variazioni inferiori al variare della fascia d'età e risulta massima tra 65 e 74 anni (9,1%).

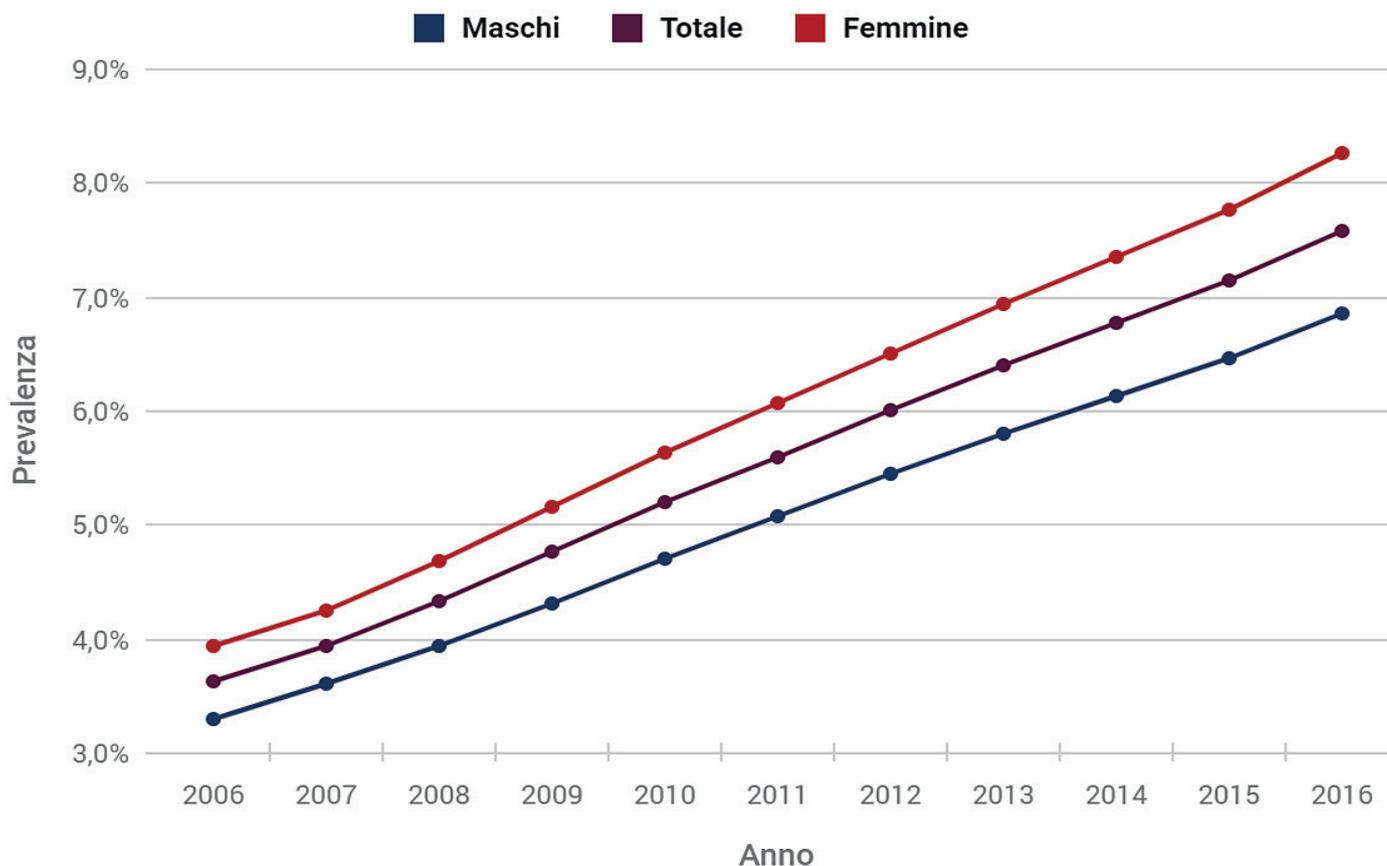
PREVALENZA USO FARMACI

Lieve aumento dal 2006 al 2009, sia per le associazioni adrenergici/corticosteroidi inalatori (da 23,9% del 2006 a 26,2% del 2009), sia per i broncodilatatori (da 27,6% del 2006 a 25,1% del 2009). Dal 2009 al 2016, invece, queste classi di farmaci calano, per arrivare a 22,6% per le associazioni e 18,3% per i broncodilatatori. Tutte le altre terapie, calano progressivamente tra il 2006 e il 2016.

QUOTA GENERICI

Per l'asma, sono disponibili, ad oggi, solo pochissimi generici, per tale motivo nel 2016 solo l'1,5% delle prescrizioni di broncodilatatori e lo 0,4% di quelle di corticosteroidi inalatori riguardava farmaci generici. La quota di generici di antileucotrieni, invece, nel 2016 era pari al 18,9%.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI ASMA BRONCHIALE:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI RESPIRATORI

ASS: Associazioni adrenergici/corticosteroidi inalatori; BRO: Broncodilatatori; ICS: Corticosteroidi inalatori;
XAN: Xantine; LEUC: Antileucotrieni

Anno	ASS	% Gen.ci	BRO	% Gen.ci	ICS	% Gen.ci	XAN	% Gen.ci	LEUC	% Gen.ci
2016	22,59	0,00	18,29	1,48	16,97	0,37	1,78	0,00	4,19	18,93
2015	22,55	0,00	19,08	1,28	17,59	0,36	2,04	0,00	4,45	15,91
2014	23,02	0,00	20,09	1,41	18,16	0,35	2,09	0,06	4,84	12,31
2013	23,16	0,00	20,65	1,48	18,65	0,44	2,31	0,00	5,04	7,07
2012	23,27	0,00	21,10	1,69	18,52	0,58	2,43	0,00	5,34	0,00
2011	24,47	0,00	22,89	1,42	20,13	0,27	2,78	0,00	5,68	0,03
2010	25,80	0,00	23,78	1,64	20,19	0,17	3,24	0,00	5,79	0,00
2009	26,18	0,00	25,08	1,43	21,17	0,19	3,73	0,00	5,95	0,00
2008	24,96	0,00	24,70	1,53	20,71	0,13	3,73	0,00	5,78	0,00
2007	23,75	0,00	26,25	1,40	22,42	0,16	3,98	0,06	5,78	0,00
2006	23,94	0,00	27,60	0,00	23,49	0,10	4,43	0,00	5,82	0,00

DEPRESSIONE**PREVALENZA (2016)**

5,8%

TREND 2006 - 2016

Trend crescente: dal 3,4% del 2006 al 5,8% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Si riscontra un gradiente geografico con stime più alte nel Centro-Nord, rispetto al Sud, a eccezione della Campania. Le regioni con le prevalenze più elevate sono state: Emilia Romagna (8,0%), Campania (7,8%), Liguria (7,5%) Toscana (7,4%) e Umbria 6,6%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime sensibilmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini (7,6% vs. 3,8%).

DIFFERENZE DI ETÀ

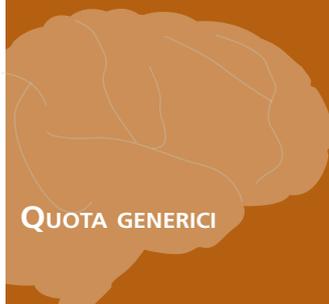
Trend crescente all'aumentare dell'età. Il picco di prevalenza si registra tra gli ultra 85enni, sia maschi (9,3%) che femmine (14,2%).

PREVALENZA USO FARMACI

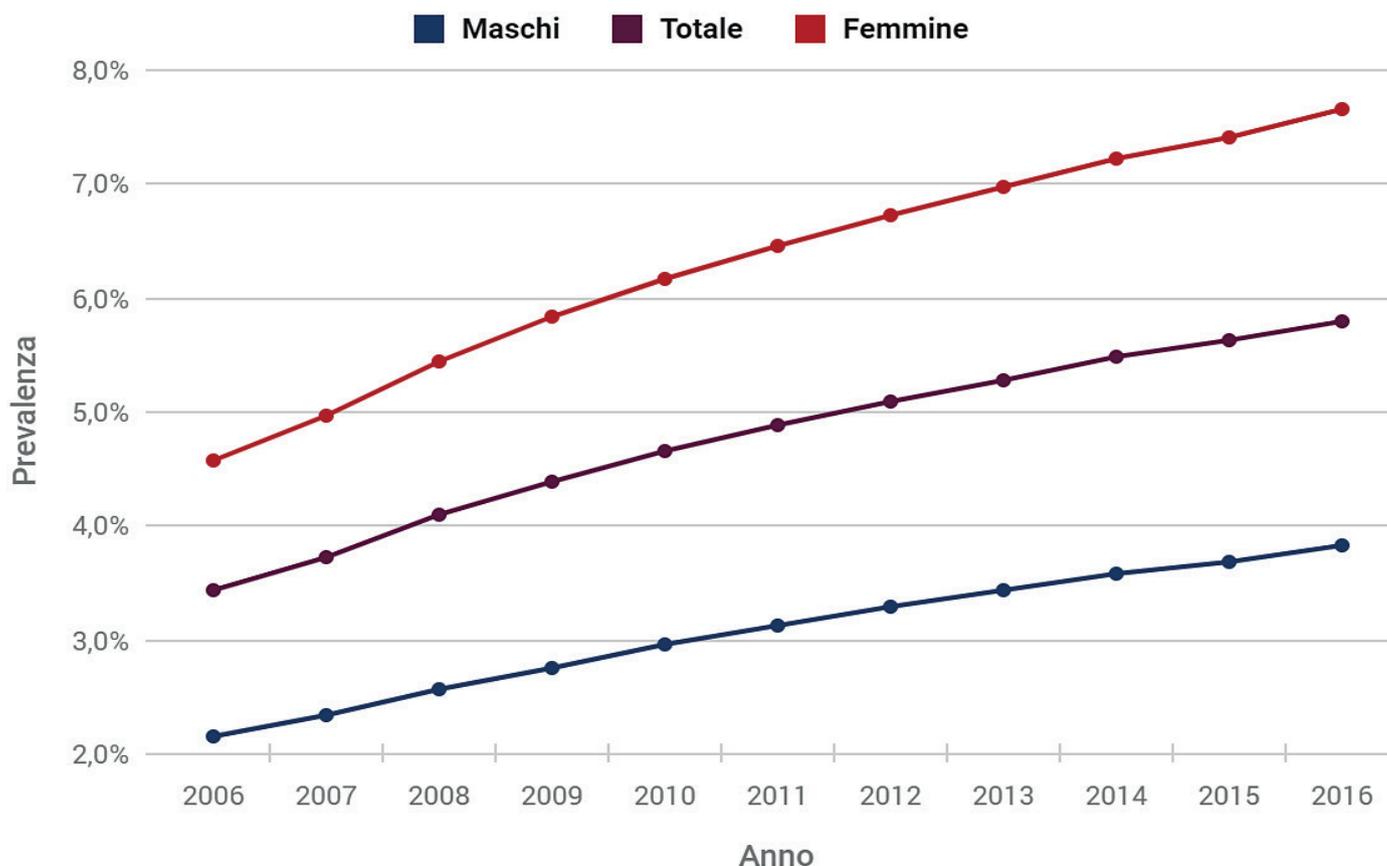
Gli SSRI rappresentano la classe di farmaci maggiormente impiegata, ma nel corso degli anni 2006-2016 hanno fatto registrare un calo della loro prevalenza d'uso, passando dal 37,7% del 2006 al 27,3% del 2016. Tale calo è stato riscontrato anche per gli antidepressivi triciclici (da 5,1% del 2006 a 3,0% del 2016). Al contrario, gli SNRI hanno mostrato un aumento nell'impiego, andando dal 6,7% nel 2006 al 7,2% nel 2016. Gli "altri antidepressivi", invece, sono impiegati in una quota stabile di pazienti (attorno al 5-6%).

QUOTA GENERICI

La quota dei generici per gli SSRI nel 2016 era pari al 34,7%, per il SNRI al 13,7% e per gli "altri antidepressivi" al 17,7%. Per gli antidepressivi triciclici, invece, non sono disponibili prodotti generici.



**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI DEPRESSIONE:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI ANTIDEPRESSIVI

SSRI: Inibitori reuptake serotonina; SNRI: Inibitori reuptake serotonina/noradrenalina; TCA: Triciclici; ALTRI: Altri farmaci antidepressivi

Anno	SSRI	% Gen.ci	SNRI	% Gen.ci	TCA	% Gen.ci	ALTRI	% Gen.ci
2016	27,28	34,73	7,16	13,65	3,03	0,00	6,06	17,71
2015	27,65	33,17	7,09	13,37	3,10	0,00	5,57	19,15
2014	28,74	30,04	7,16	11,90	3,34	0,00	5,53	19,04
2013	29,40	28,38	7,38	11,01	3,34	0,00	5,35	18,59
2012	30,26	27,07	7,50	9,99	3,42	0,00	5,22	17,54
2011	31,69	25,31	7,40	8,63	3,60	0,00	5,34	15,11
2010	33,17	23,54	7,72	7,55	3,86	0,00	5,48	13,18
2009	34,35	21,62	7,43	4,43	4,24	0,00	5,24	13,24
2008	35,76	20,49	7,33	0,00	4,49	0,00	5,03	14,86
2007	36,46	17,73	7,04	0,00	4,79	0,00	4,78	15,16
2006	37,71	13,95	6,70	0,00	5,13	0,00	4,84	13,09

DEMENZA**PREVALENZA (2016)**

2,9%

TREND 2006 - 2016

Trend crescente: dall'1,2% del 2006 al 2,9% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Maggiore prevalenza in alcune regioni del Centro, quali Emilia-Romagna (4,5%), Umbria (3,7%), Abruzzo e Molise (3,6% ciascuna), nonché Marche (3,3%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime sensibilmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini (3,6% vs. 2,1%).

DIFFERENZE DI ETÀ

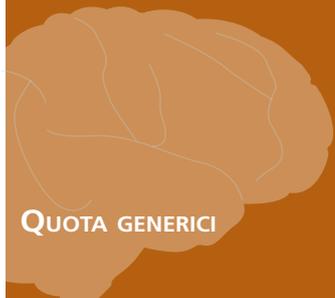
Trend crescente all'aumentare dell'età, con un evidente aumento dopo i 65 anni e con un picco oltre gli 85 anni, sia per gli uomini (17,9%), sia per le donne (23,4%). La differenza tra maschi e femmine si accentua all'aumentare dell'età.

PREVALENZA USO FARMACI

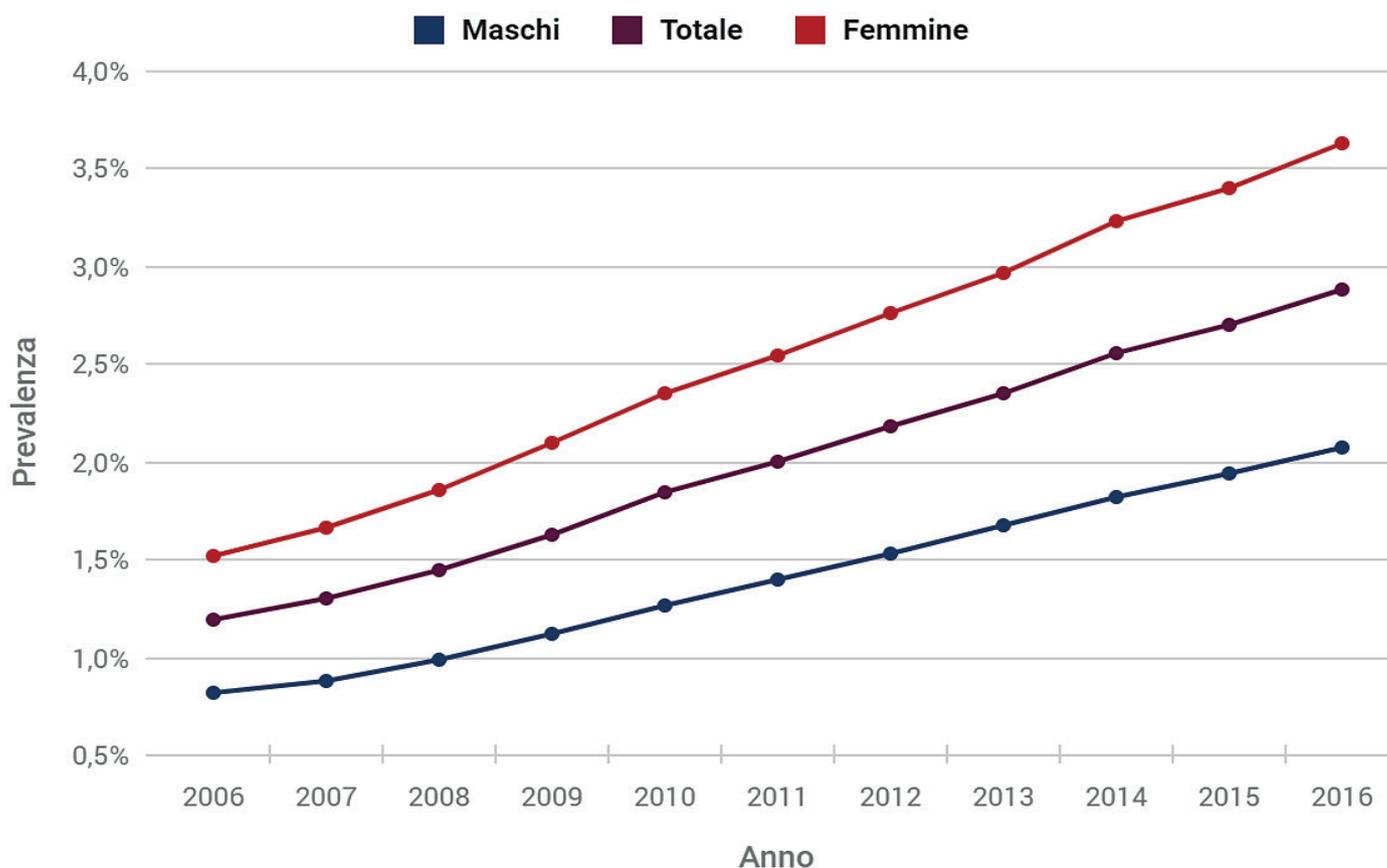
Calo degli anticolinesterasici e degli "altri antipsicotici" dal 2006 al 2016: i primi sono calati dall'11,8% al 7,1%, i secondi dal 10,6% al 7,6%. Al contrario, la memantina e gli antipsicotici atipici hanno mostrato un aumento nell'impiego, arrivando a coprire nel 2016 rispettivamente il 4,6% e il 9,7%.

QUOTA GENERICI

Nel 2016 la quota di generici era pari al 46,9% per gli antipsicotici atipici, al 46,1% per gli anticolinesterasici, al 43,6% per la memantina e all'1,7% per gli "altri antipsicotici".



**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI DEMENZA:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI PER LA DEMENZA

ACOLI: Anticolinesterasici; APSI: Antipsicotici atipici; ALTRI APSI: Altri antipsicotici; MEM: Memantina

Anno	ACOLI	% Gen.ci	APSI	% Gen.ci	ALTRI APSI	% Gen.ci	MEM	% Gen.ci
2016	7,08	46,13	9,73	46,89	7,63	1,67	4,60	43,55
2015	7,44	37,73	8,89	40,45	7,99	1,73	4,49	31,13
2014	7,74	26,95	8,26	34,51	8,30	1,31	4,43	12,26
2013	8,04	16,75	7,30	23,90	8,42	0,77	4,17	0,27
2012	7,87	7,82	6,55	11,01	8,32	0,54	3,90	0,00
2011	7,94	0,00	6,33	3,72	8,55	0,31	3,30	0,00
2010	8,66	0,00	6,62	3,15	9,06	0,48	2,73	0,00
2009	8,93	0,00	6,29	3,17	8,82	0,63	1,70	0,00
2008	9,93	0,00	6,26	2,52	9,51	0,86	0,48	0,00
2007	10,32	0,00	5,55	2,18	10,03	0,07	0,51	0,00
2006	11,82	0,00	5,88	2,44	10,56	0,08	0,54	0,00

IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA (IPB)**PREVALENZA (2016)**

14,7% della popolazione maschile

TREND 2006 - 2016

Trend crescente: dal 9,2% del 2006 al 14,7% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Si evidenzia un gradiente geografico sia andando da Nord a Sud (valori più elevati al Sud), sia procedendo da Est a Ovest (valori più elevati a Ovest).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente all'aumentare dell'età con un picco tra 75 e 84 anni (51,8%) e una successiva stabilizzazione nella fascia d'età più avanzata (ultra 85enni).

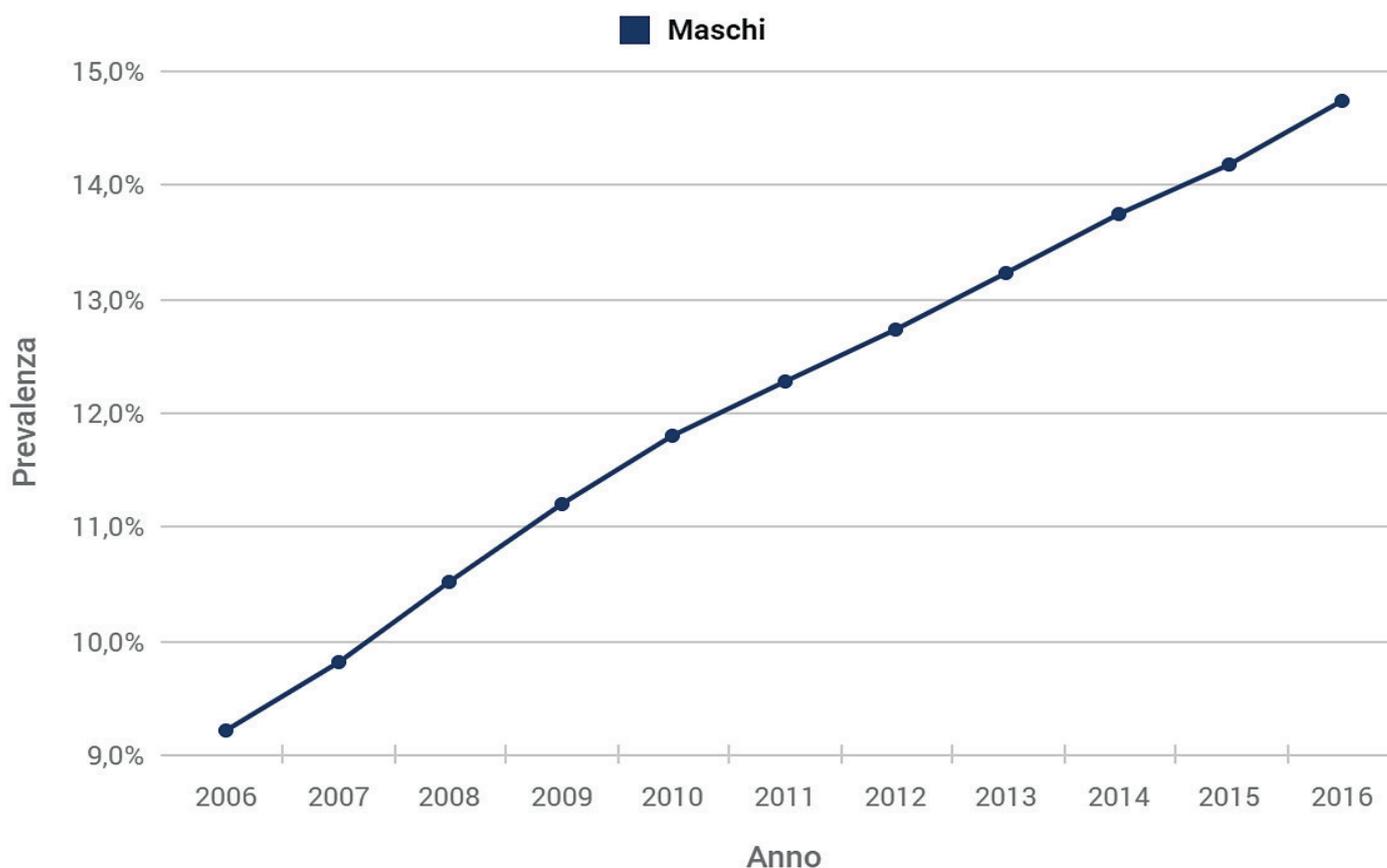
PREVALENZA USO FARMACI

Riduzione nella prevalenza d'uso degli antagonisti dell'alfa adrenorecettore, dal 39,4% del 2006 al 37,5% del 2016; un calo è stato riscontrato anche per "altri farmaci" per l'IPB (da 2,7% del 2006 a 1,5% nel 2016). Al contrario, l'impiego di inibitori della testosterone 5-alfa riduttasi è risultato in crescita, dal 16,9% nel 2006 al 18,2% nel 2016.

QUOTA GENERICI

Il 21,7% delle prescrizioni di antagonisti dell'alfa adrenorecettore ha riguardato farmaci generici, così come il 12,4% delle prescrizioni di inibitori della testosterone 5-alfa riduttasi.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI IPB:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI PER IPB

AAA: Antagonisti dell'alfa recettore adrenergico; IRED: Inibitore della testosterone 5alfa reductasi; ALTRI: Altri farmaci per IPB

Anno	AAA	% Gen.ci	IRED	% Gen.ci	ALTRI IPB	% Gen.ci
2016	37,48	21,65	18,22	12,40	1,47	0,00
2015	37,07	21,77	18,20	11,56	1,68	0,00
2014	37,48	21,42	18,35	11,65	1,76	0,00
2013	37,31	22,04	17,97	9,20	1,79	0,00
2012	36,80	22,67	17,68	9,00	1,66	0,00
2011	37,40	21,38	17,79	8,91	1,85	0,00
2010	37,46	20,33	17,65	8,68	2,14	0,00
2009	37,74	18,53	17,06	8,00	2,29	0,00
2008	38,16	14,97	17,19	6,27	2,55	0,00
2007	38,27	13,34	17,08	2,11	2,51	0,00
2006	39,42	4,36	16,89	0,00	2,72	0,00

MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO (MRGE)**PREVALENZA (2016)**

18,0%

TREND 2006 - 2016

Trend in forte crescita, in particolare a partire dal 2009. Nel complesso l'aumento è stato dal 6,2% del 2006 al 18,0% del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Maggiore prevalenza al Centro-Sud, comprese le isole, rispetto al Nord. La regione con la prevalenza più elevata è risultata la Sicilia (25,3%), seguita da Campania (24,2%) e Sardegna (23,2%).

DIFFERENZE DI GENERE

Stime maggiori nelle donne rispetto agli uomini (18,0% vs. 15,7%).

DIFFERENZE DI ETÀ

La prevalenza aumenta al crescere dell'età, con un picco nella fascia 65-74 anni per le donne (29,6%) e nella fascia 75-84 anni per gli uomini (24,7%). In entrambi i sessi la prevalenza tende a diminuire nella fascia degli ultra 85enni.

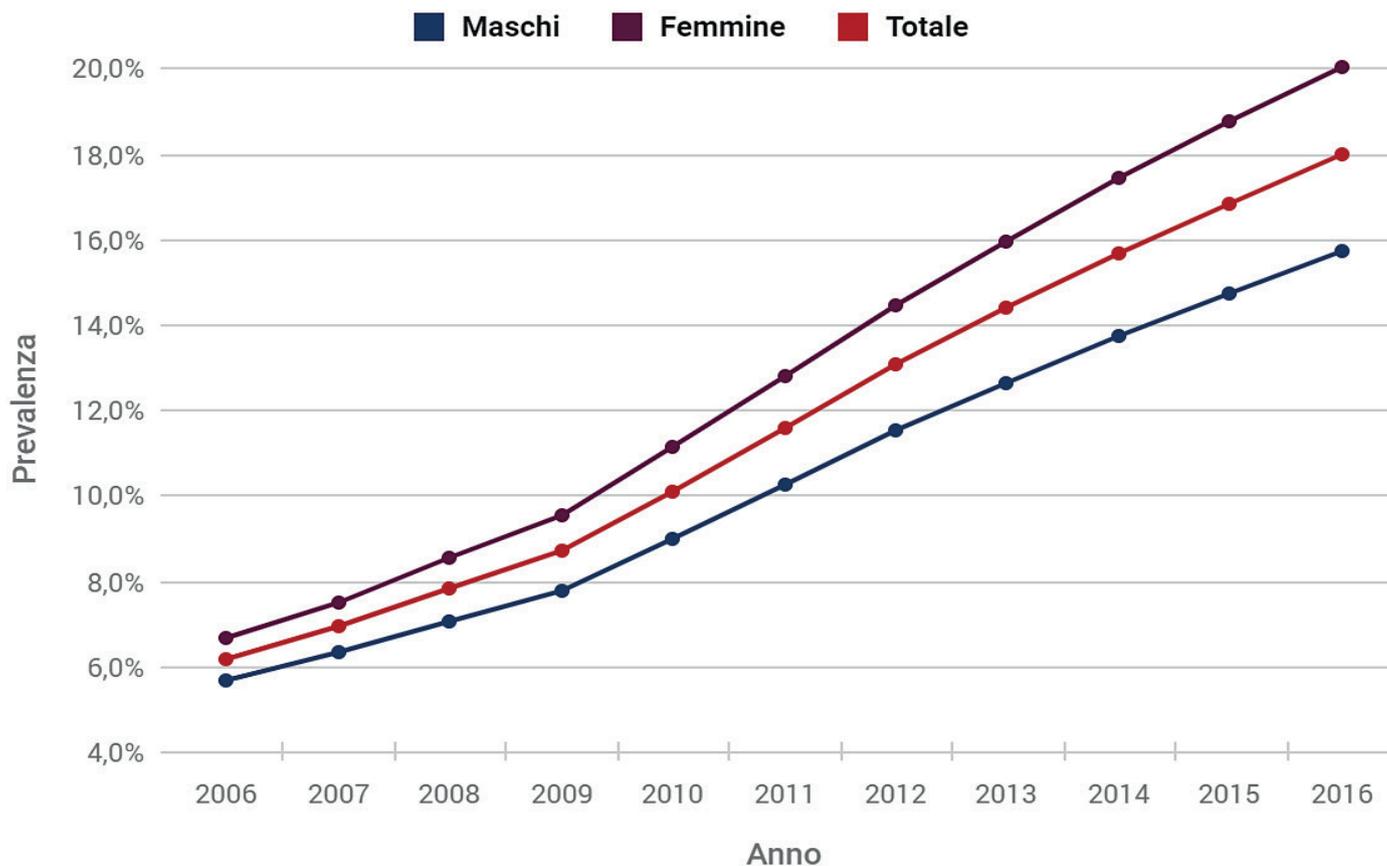
PREVALENZA USO FARMACI

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) sono i farmaci maggiormente prescritti; dopo una fase di crescita dal 2006 (54,9%) al 2010 (59,1%), l'impiego di questa categoria terapeutica è calato progressivamente, fino a raggiungere il 48,0% nel 2016. Tutte le altre categorie terapeutiche analizzate hanno mostrato un costante calo nel loro impiego tra il 2006 e il 2016; in particolare gli antiacidi (da 13,1% a 7,1%), gli H2-antagonisti (da 4,3% a 2,0%) e gli altri farmaci per la MRGE (da 13,0% a 11,8%).

QUOTA GENERICI

La quota di farmaci generici prescritti nel 2016, è stata pari al 50,3% di tutte le prescrizioni degli H2 antagonisti, al 40,8% degli IPP e dello 0,8% degli antiacidi.

**PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI MRGE:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



PREVALENZA D'USO DI FARMACI GASTROPROTETTORI

IPP: Inibitori di pompa protonica; AACI: Antiacidi; AH2: H2 antagonisti; ALTRI: Altri farmaci per MRGE

Anno	IPP	% Gen.ci	AACI	% Gen.ci	AH2	% Gen.ci	ALTRI	% Gen.ci
2016	48,00	40,76	7,11	0,26	2,02	50,27	11,76	0,80
2015	51,30	40,16	7,39	0,26	2,17	46,46	11,89	0,90
2014	54,27	37,57	7,50	0,27	2,13	46,08	12,19	0,92
2013	55,70	34,16	7,16	0,24	2,23	47,42	12,49	0,81
2012	56,93	31,41	7,33	0,30	2,34	42,02	12,48	0,99
2011	58,64	28,86	8,37	0,25	2,54	37,01	12,17	1,18
2010	59,06	25,01	10,69	0,11	2,88	35,15	12,56	0,84
2009	56,56	22,70	10,77	0,08	2,84	37,24	12,16	0,79
2008	55,35	23,15	11,55	0,08	2,90	38,90	11,80	0,78
2007	53,54	29,14	11,96	0,08	3,35	39,26	12,38	0,86
2006	54,94	9,70	13,11	0,08	4,27	38,60	13,03	1,09

OSTEOARTROSI

PREVALENZA (2016)

17,1%

TREND 2006 - 2016

Trend in crescita dal 2006 (13,7%) al 2016 (17,1%).

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Valori più elevati tra le regioni del Sud rispetto a quelli del Nord, con le sole eccezioni di Emilia Romagna, Liguria e Valle d'Aosta che presentano stime paragonabili alle regioni del Sud. La regione con la più alta prevalenza nel 2016 è stata la Campania (27,8%).

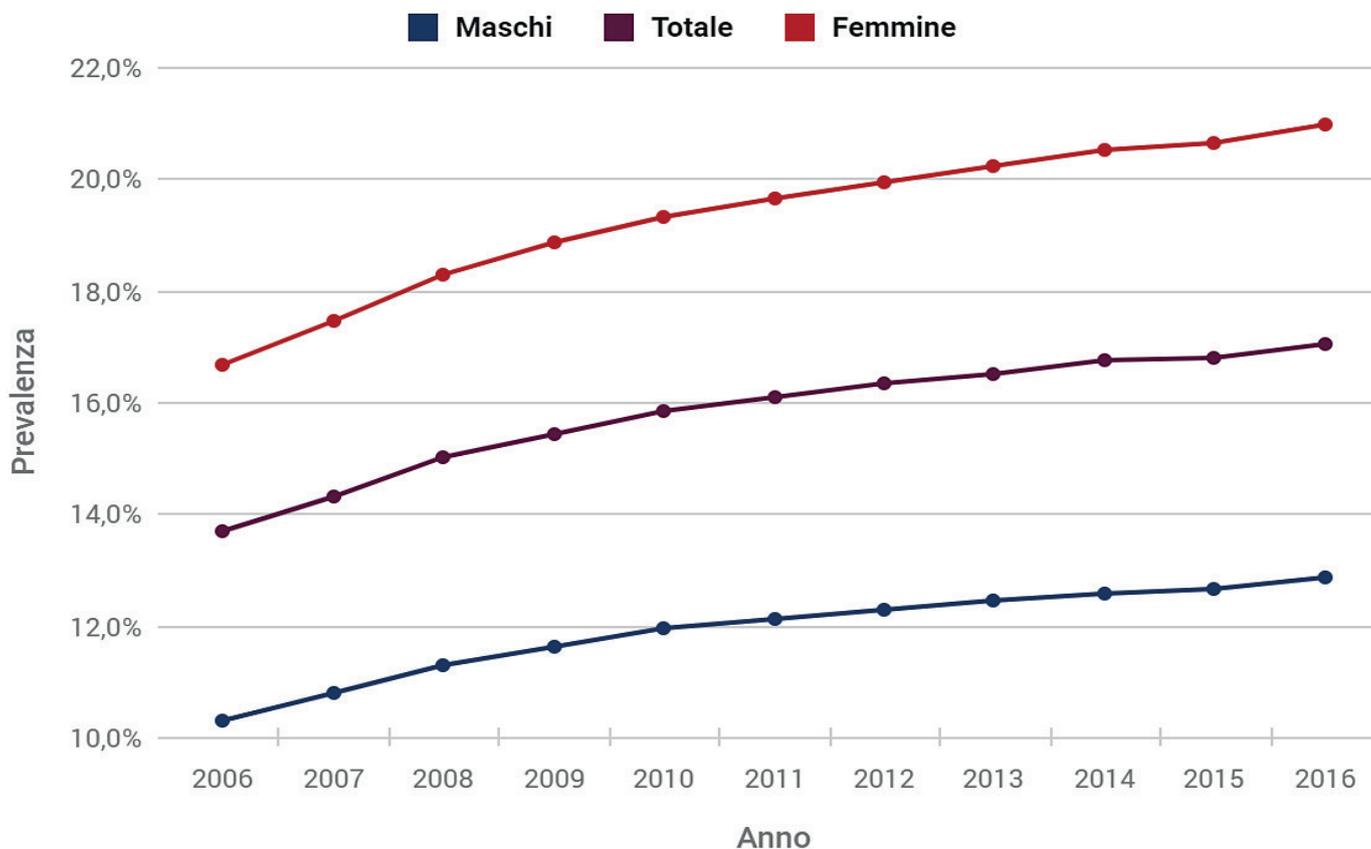
DIFFERENZE DI GENERE

Valori nettamente più elevati nelle donne rispetto agli uomini (21,0% vs. 12,8%).

DIFFERENZE DI ETÀ

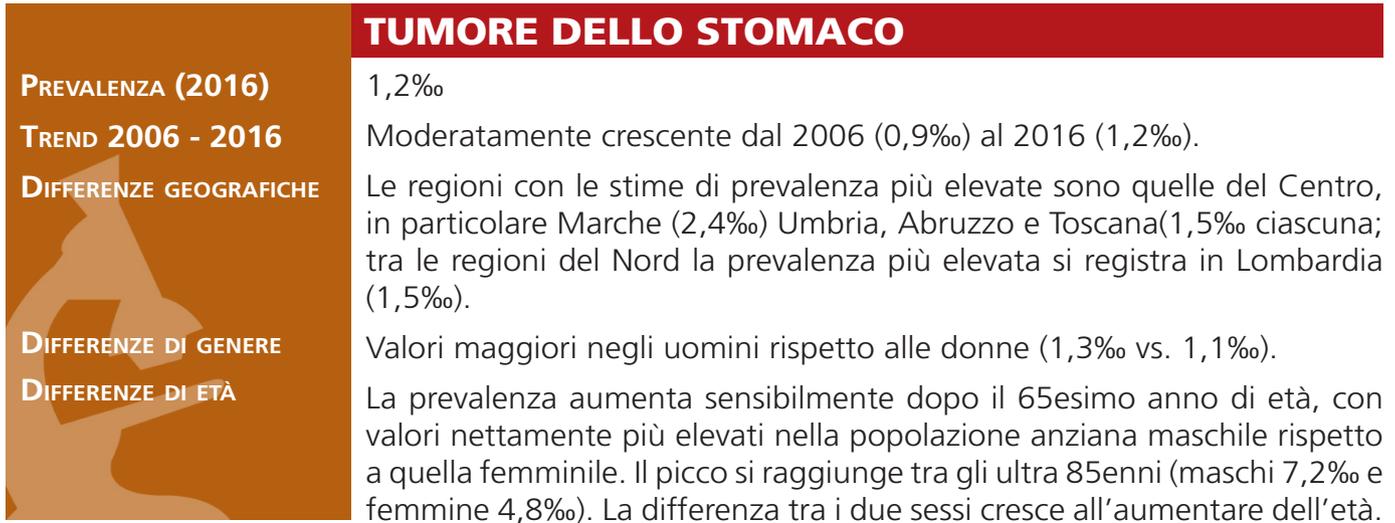
La prevalenza cresce al crescere dell'età, sia per gli uomini sia per le donne. Per entrambi i sessi il picco massimo di prevalenza si raggiunge tra gli ultra 85enni (57,1% per le donne e 45,0% per gli uomini).

PREVALENZA (%) "LIFETIME" DI OSTEOARTROSI: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)

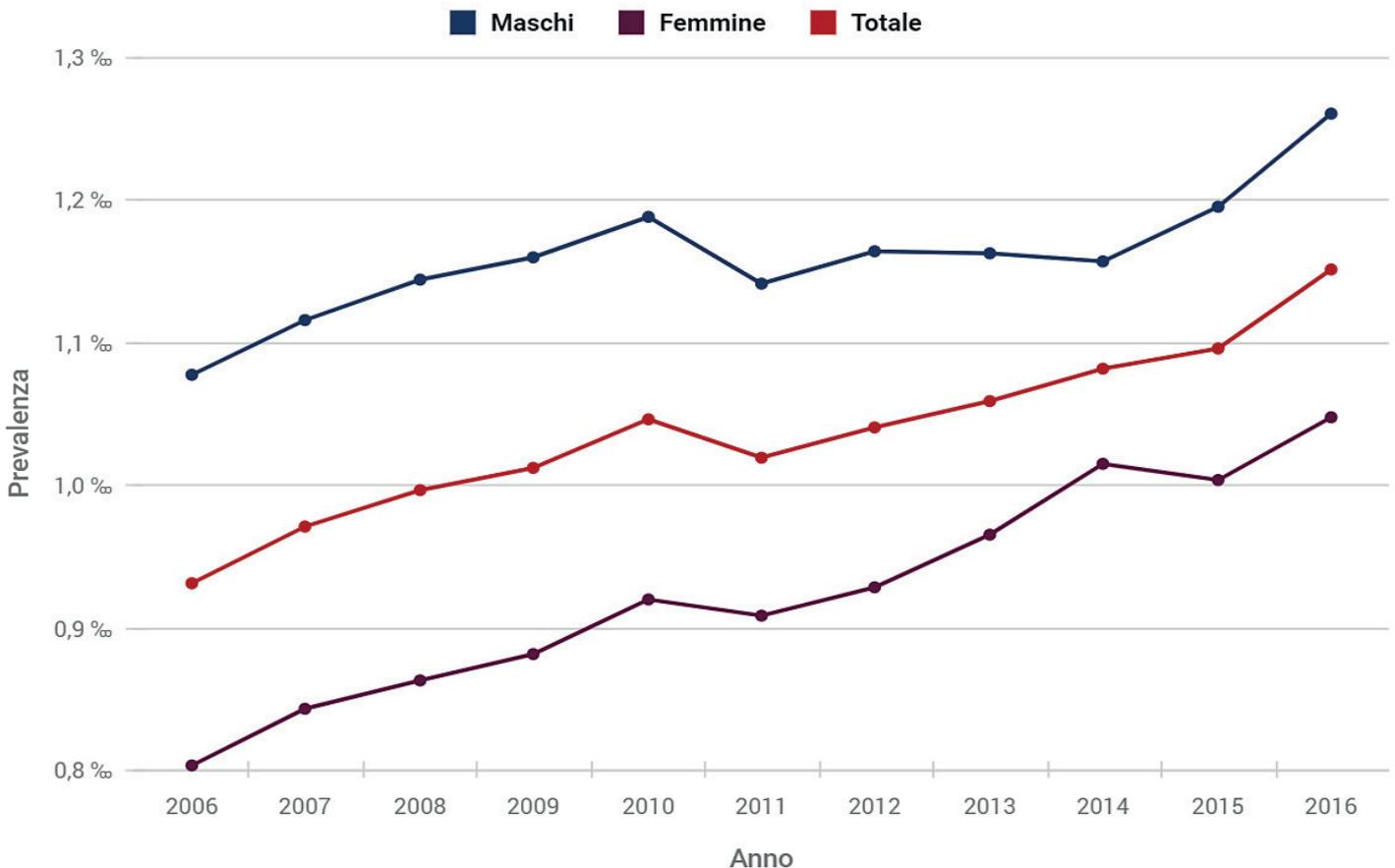


I TUMORI

Nel presente rapporto la prevalenza di tumori è stata stimata calcolando il **numero di persone che si sono ammalate di tumore, ne sono sopravvissute e sono in carico al MMG**. Pertanto, tale prevalenza rappresenta un'utile misura per valutare il "carico" sanitario dell'oncologia nella Medicina Generale.



PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DELLO STOMACO: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)



TUMORE DEL COLON-RETTO**PREVALENZA (2016)**

6,6‰

TREND 2006 - 2016

Trend in crescita dal 2006 al 2016: da 4,6‰ a 6,6‰.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Le regioni del Centro e del Nord Italia presentano stime di prevalenza nettamente più elevata, mentre il Sud appare l'area geografica a prevalenza più bassa. Le regioni con le più alte prevalenze sono risultate Valle d'Aosta (9,5‰), Liguria (8,7‰), Marche e Toscana (8,3‰ ciascuna) e Umbria (8,2‰).

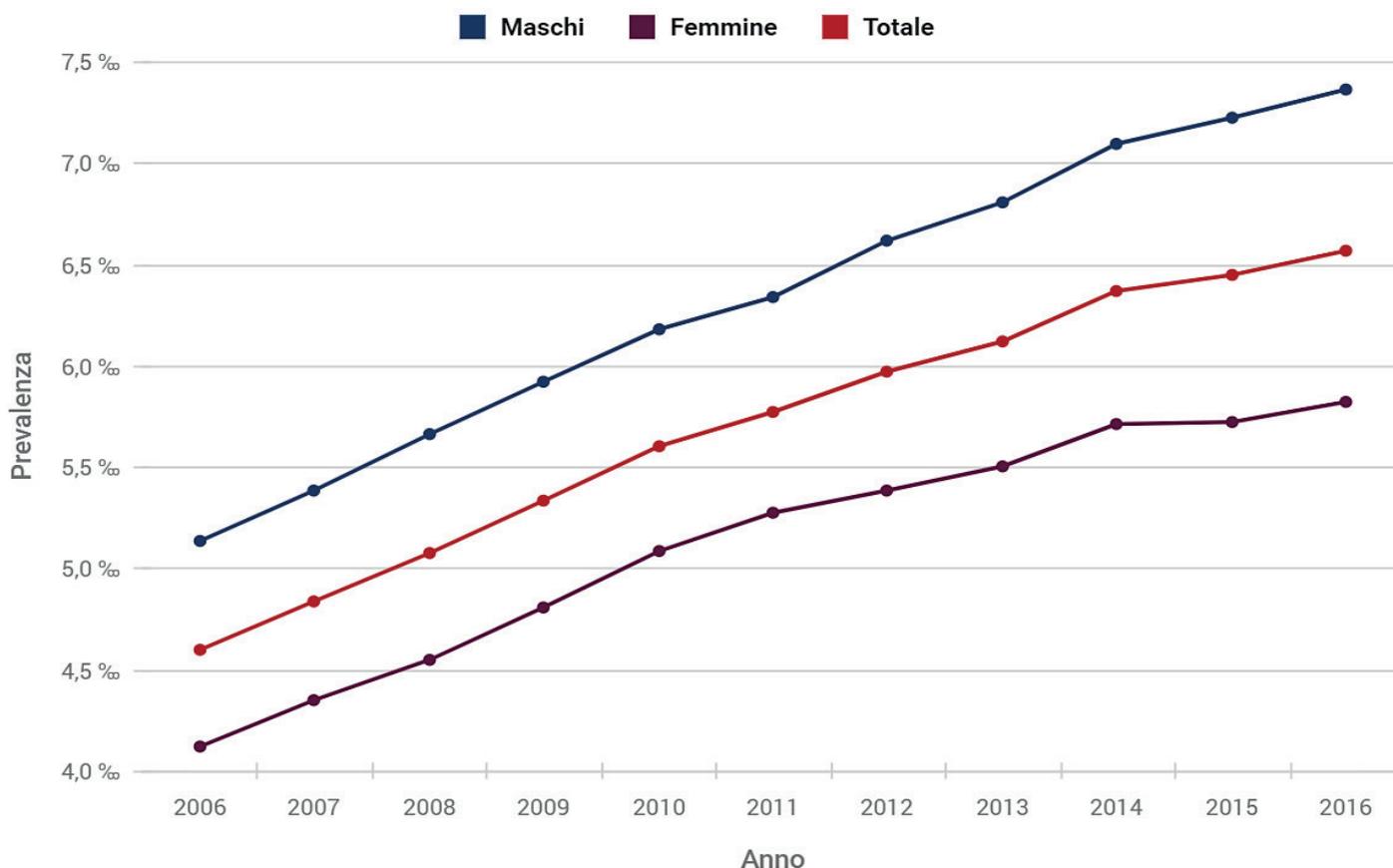
DIFFERENZE DI GENERE

Valori maggiori nei maschi rispetto alle femmine (7,4‰ vs. 5,8‰).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend associato positivamente al crescere dell'età per entrambi i sessi, con un importante incremento nei maschi ultra 65enni. Il picco di prevalenza si riscontra tra gli ultra 85enni (maschi 40,5‰ e femmine 21,4‰).

**PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DEL COLON-RETTO:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



TUMORE AI POLMONI

PREVALENZA (2016)

1,8‰

TREND 2006 - 2016

Lieve crescita: dall'1,3‰ del 2006 fino all'1,8‰ del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Le regioni a maggior prevalenza risultano Lazio (2,6‰), Emilia Romagna (2,3‰), Liguria (2,2‰) e Sardegna (2,0‰).

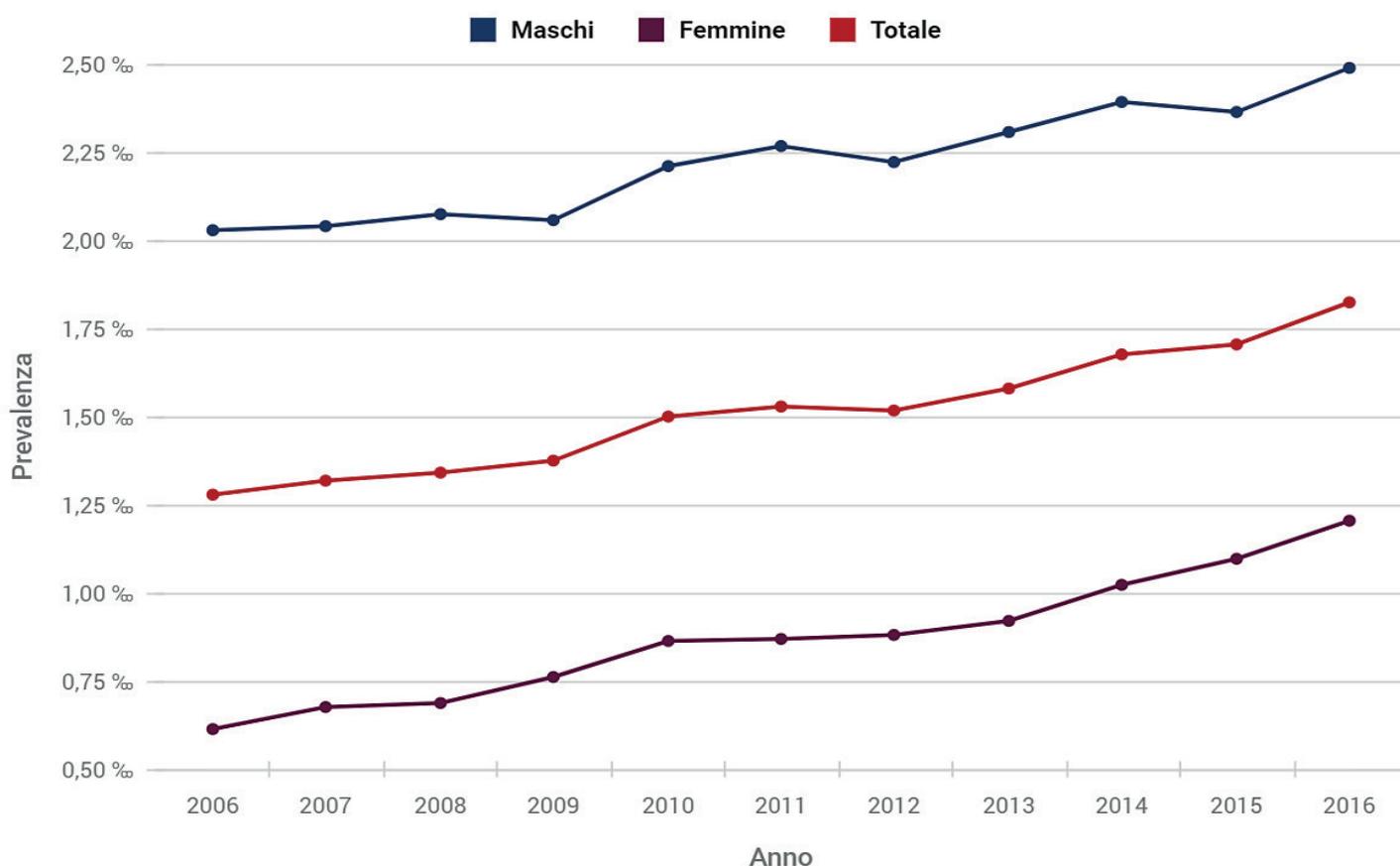
DIFFERENZE DI GENERE

Valori sensibilmente maggiori nei maschi rispetto alle femmine (2,5‰ vs. 1,2‰).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente al crescere dell'età, con un picco tra 75 e 84 anni (maschi 9,3‰ e femmine 3,5‰) e una sensibile riduzione delle stime negli ultra 85enni. Il sesso maschile mostra valori di prevalenza superiori rispetto alle donne in tutte le fasce di età, e in particolare dopo i 75 anni.

PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE AI POLMONI: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)



MELANOMA MALIGNO**PREVALENZA (2016)**

3,3‰

TREND 2006 - 2016

Crescita sensibile: dall'1,7‰ del 2006 fino al 3,3‰ del 2016.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

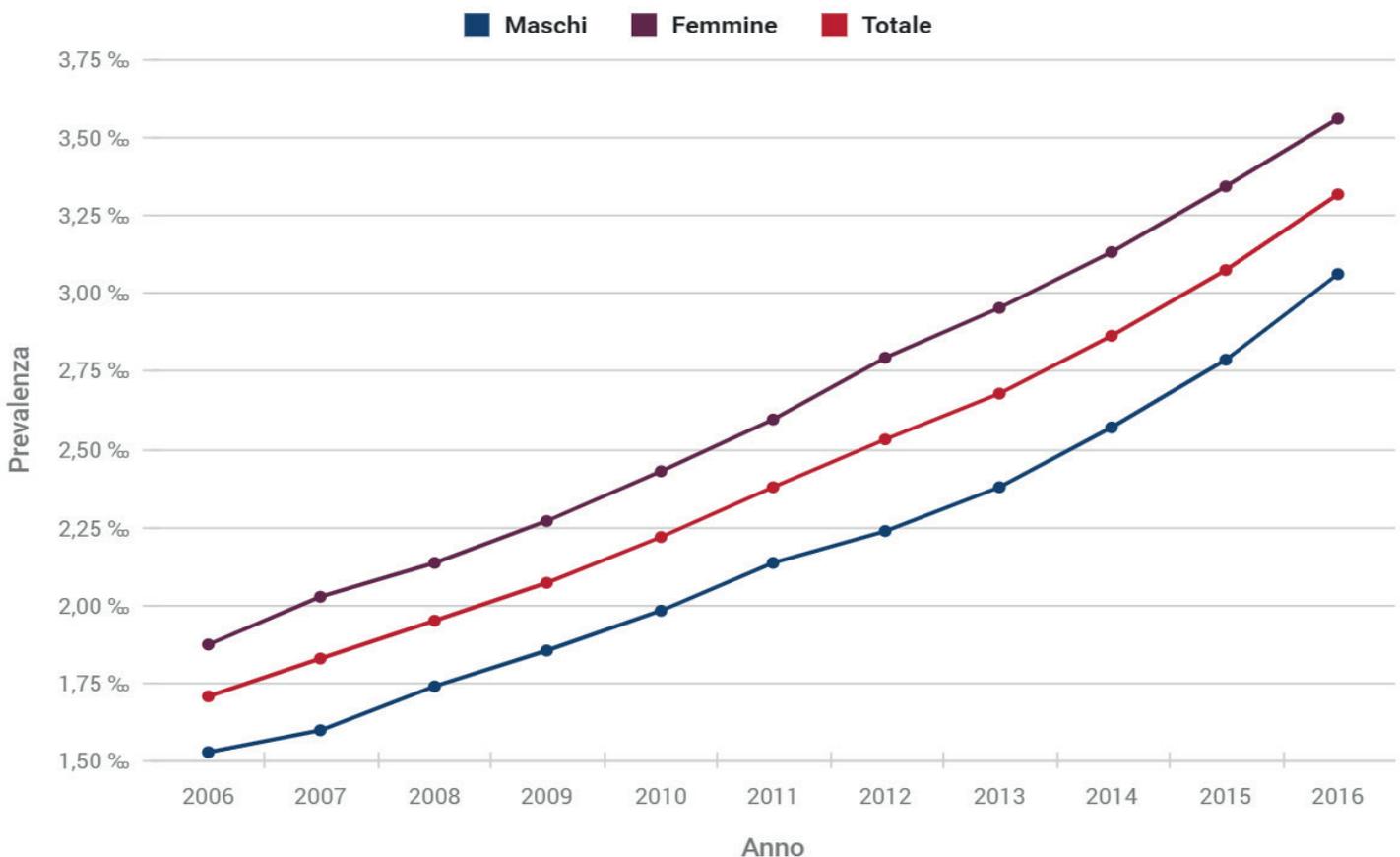
Stime maggiori al Nord e al Centro. Le regioni con la prevalenza più elevata sono state: Valle d'Aosta (7,1‰), Campania (5,5‰), Friuli Venezia Giulia (4,9‰), Marche (4,4‰) e Liguria (4,3‰).

DIFFERENZE DI GENERE

Valori superiori nelle femmine rispetto ai maschi (3,7‰ vs. 3,0‰)

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente al crescere dell'età, sebbene si osservi una prevalenza rilevante anche nei soggetti più giovani. Le donne mostrano valori di prevalenza superiori agli uomini fino alla fascia di età 55-64 anni. Viceversa, dal 65esimo anno, gli uomini presentano stime di prevalenza superiori a quelle delle donne. Per entrambi i sessi il picco di prevalenza si raggiunge nella fascia 75-84 anni (7,1‰ per gli uomini e 5,2‰ per le donne).

**PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI MELANOMA MALIGNO:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**

TUMORE DELLA MAMMELLA

PREVALENZA (2016)

12,2‰

TREND 2006 - 2016

Trend crescente che, per le donne varia dal 16,4‰ del 2006 al 23,3‰ del 2016. La prevalenza nel sesso maschile rimane pressoché costante in tutti gli anni, con valori pari allo 0,2‰.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Gradiente geografico, con prevalenze più elevate al Centro Nord. Le regioni con le stime più elevate sono risultate Emilia Romagna (16,1‰), Valle d'Aosta (16,6‰), Friuli Venezia Giulia (15,6‰) e Liguria (15,4‰).

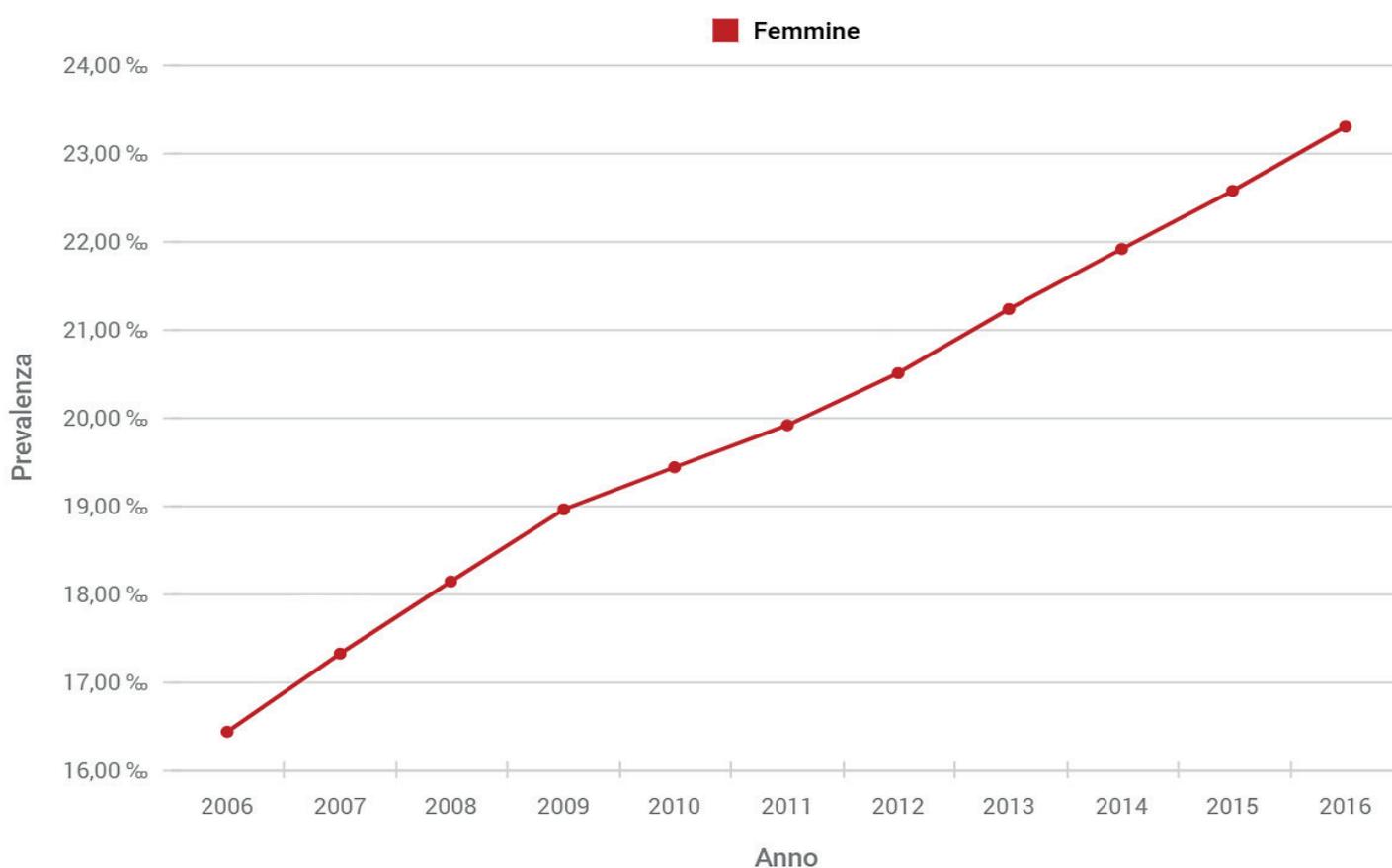
DIFFERENZE DI GENERE

Stime di gran lunga più elevate nelle donne rispetto agli uomini (23,3‰ vs. 0,2‰).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente al crescere dell'età con un picco nelle donne di 75-84 anni (48,4‰). Tra gli uomini la prevalenza raggiunge al massimo l'1,2‰ nella fascia 75-84 anni.

PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DELLA MAMMELLA: ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)



TUMORE DELLA PROSTATA

PREVALENZA (2016)

11,8‰ della popolazione maschile.

TREND 2006 - 2016

Trend in forte e costante crescita: da 8,5‰ del 2006 a 11,8‰ del 2016.

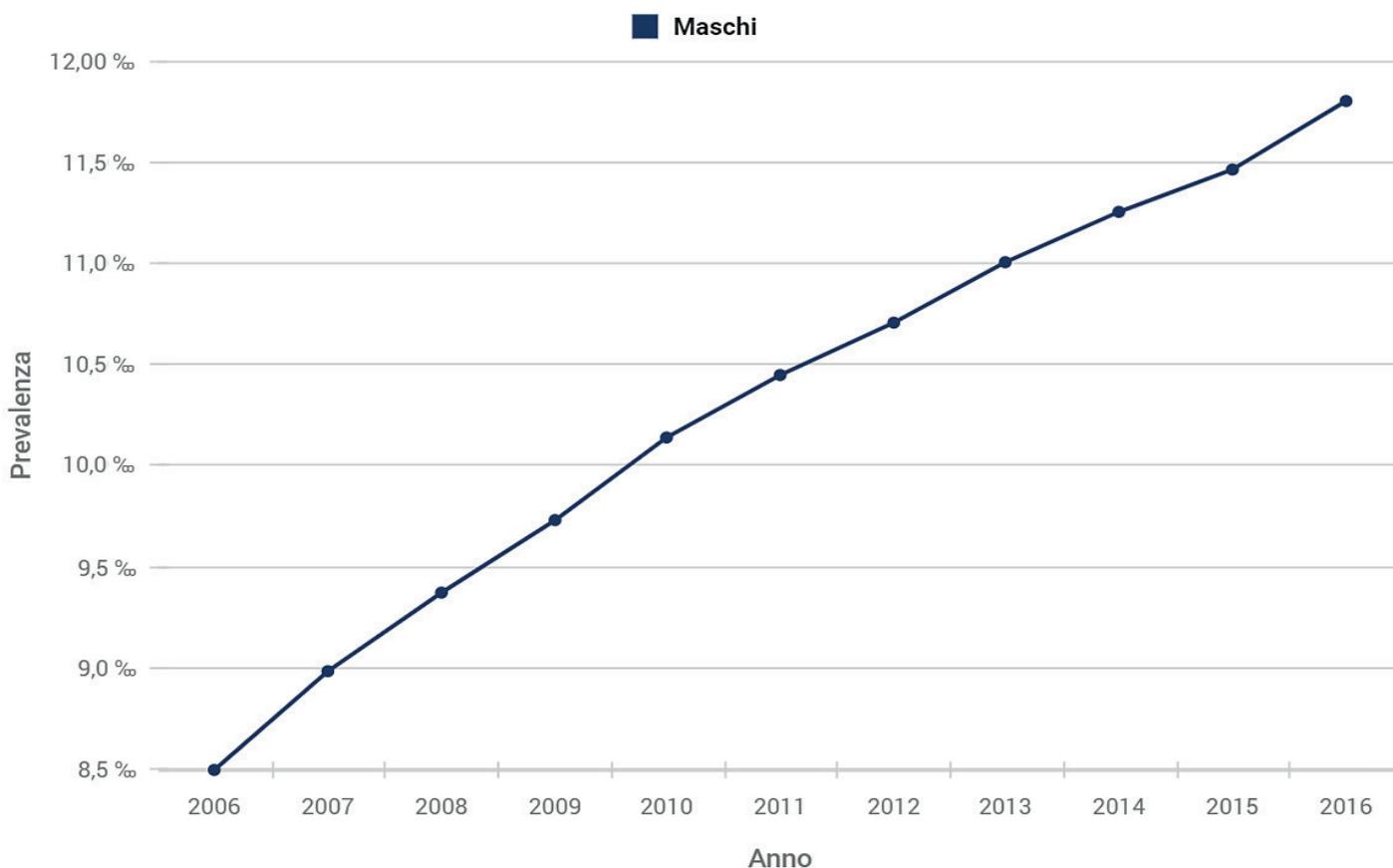
DIFFERENZE GEOGRAFICHE

Stime maggiori nel Nord. La regione con la prevalenza più elevata è stata la Valle d'Aosta (37,2‰), seguita da Friuli Venezia Giulia (16,2‰), Emilia Romagna (15,7‰), Liguria (15,1‰) e Trentino (14,9‰).

DIFFERENZE DI ETÀ

Trend crescente al crescere dell'età, con un consistente incremento a partire dal 65esimo anno. Il picco di prevalenza si raggiunge tra gli uomini ultra 85enni con un valore di 70,5‰.

**PREVALENZA (‰) "LIFETIME" DI TUMORE DELLA PROSTATA:
ANALISI PER SESSO E ANNI (ANNI 2006-2016)**



7. LE RICERCHE DEI MMG RICERCATORI HS (2017-2018)

I MMG ricercatori HS propongono e conducono veri e propri studi che impiegano i dati prodotti da essi stessi e dai propri colleghi, con l'obiettivo di rispondere alle esigenze di conoscenza e di implementazioni di strumenti migliorativi della pratica clinica. Per favorire la massima divulgazione di questi risultati, tutte le ricerche sono periodicamente pubblicate all'interno della **Newsletter bimestrale di Health Search**, disponibile sia nel sito internet www.healthsearch.it, sia come inserto della rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG).

Di seguito è riportato un elenco delle principali ricerche condotte nel periodo 2017-2018 dai MMG ricercatori Health Search, con il supporto scientifico-metodologico di epidemiologi e statistici.

- Epidemiologia delle disglucemie tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.
- Prevalenza e gestione della malattia diverticolare tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.
- Prevalenza e gestione dell'asma tra la popolazione adulta in carico alla Medicina Generale.
- Epidemiologia delle nefrolitiasi tra i pazienti in carico alla Medicina Generale.
- Epidemiologia e trattamento della Malattia del Parkinson in Medicina Generale.
- La diagnosi di lombalgia e lombosciatalgia in Medicina Generale: epidemiologia e accertamenti.
- Fibrillazione Atriale: la presa in carico della Medicina Generale e la gestione della terapia anticoagulante.
- Fibromialgia in Medicina Generale: epidemiologia e gestione del MMG.



HealthSearch Dashboard



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Un innovativo strumento di reportistica e analisi epidemiologica basato sul Database Health Search

Servizio rivolto ai Ricercatori Health Search ed alle istituzioni pubbliche quali Istituti di Ricerca, Ministeri e Aziende Sanitarie Regionali/Locali.

Cruscotti progettati per semplificare il processo esplorativo e abilitare la valutazione multi-dimensionale dei dati.

Possibilità di analizzare differenze territoriali, di genere ed età con analisi puntuali e di trend temporale.

Caratteristiche demografiche e cliniche degli utilizzatori dell'associazione estemporanea tiocolchicoside-diclofenac per via intramuscolare per il trattamento della lombalgia acuta

Claudio Cricelli¹, Achille Patrizio Caputi²

¹ Presidente SIMG; ² Professore Ordinario di Farmacologia fuori ruolo, Università di Messina

Introduzione

La lombalgia rappresenta una delle cause più frequenti di contatto medico-paziente ed è sicuramente una condizione clinica di impatto rilevante nell'ambito della Medicina Generale. La prevalenza della lombalgia è in costante aumento nel tempo ¹ e si stima che circa il 70-80% dei pazienti adulti vada incontro ad almeno un episodio di lombalgia acuta o cronica nel corso degli anni ². Più del 30% dei pazienti in carico alla Medicina Generale si rivolgono almeno una volta l'anno al proprio medico per questo tipo di problema. Tuttavia, le stime a oggi note in letteratura relativamente alla prevalenza di lombalgia sono caratterizzate da un'ampia variabilità, che oscilla tra valori che vanno dall'1,5 al 36% su base annua ³, con una prevalenza maggiore nelle femmine rispetto ai maschi ⁴.

Sono disponibili pochi studi italiani volti a inquadrare l'impatto epidemiologico della lombalgia acuta, nonché della riacutizzazione nel paziente cronico, e il relativo comportamento prescrittivo per questo problema. Una dettagliata analisi epidemiologica avrebbe una notevole importanza per comprendere meglio la prescrivibilità e l'appropriatezza dell'impiego dei diversi farmaci antalgici disponibili, con particolare riferimento ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), il cui profilo rischio-beneficio è costantemente oggetto di dibattito. Sebbene la letteratura scientifica non riporti molte informazioni in proposito, la combi-

nazione di diversi farmaci antalgici è di uso comune nella pratica clinica. È pertanto utile poter quantificare e valutare il ricorso a queste associazioni di farmaci a partire dai database clinici a oggi disponibili, con particolare riferimento alle cure primarie.

Nell'ambito della lombalgia si inseriscono quelle tipologie di associazioni che potrebbero essere impiegate, quali la combinazione tra tiocolchicoside, un farmaco miorelaxante di comune impiego, e altri FANS. Abbiamo ritenuto pertanto di interesse condurre un'analisi tramite il database Health Search della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) relativamente all'associazione tra tiocolchicoside e diclofenac, quando utilizzati per via intramuscolare per il trattamento della lombalgia acuta.

Abbiamo pertanto ritenuto utile condurre un'indagine al fine di valutare la prevalenza della terapia estemporanea con tiocolchicoside e diclofenac somministrati per via intramuscolare nel trattamento della lombalgia acuta, nonché di valutare le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti al trattamento con questa combinazione. La definizione di uso concomitante come co-prescrizione dei due principi attivi deriva dal fatto che tali farmaci vengono solitamente somministrati in un'unica siringa. Inoltre, per lo stesso tiocolchicoside in fiale, la scheda tecnica permette l'associazione estemporanea nella stessa siringa con altri FANS ⁵.

Metodi

Organizzazione dello studio

Il progetto è stato condotto a partire da un network di circa 1000 medici di medicina generale (MMG) distribuiti in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale, che hanno aderito al progetto di informatizzazione delle cartelle cliniche dei loro pazienti, creando la possibilità di costruire a partire dal 1998 (il dato è a oggi consolidato al 31 dicembre 2016) un database di Medicina Generale con le informazioni cliniche relative a oltre un milione e mezzo di assistiti (Health Search Database, HSD). All'interno di questo gruppo, sono stati individuati 800 MMG, selezionati su tutto il territorio nazionale in base alla numerosità dell'area geografica di riferimento (Nord-est, Nord-ovest, Centro, Sud, Isole). Questo gruppo di MMG selezionati sono risultati quelli che garantivano una migliore qualità di informazione ed erano quelli utilizzati per condurre ricerche epidemiologiche con il massimo della completezza e consistenza dell'informazione. La distribuzione territoriale della popolazione assistita da questi medici era analoga a quella della popolazione italiana censita dall'ISTAT, senza differenze di rilievo sia in rapporto all'area geografica, sia sulla base della distribuzione per range di età.

Dati registrati

Le informazioni registrate da ciascun MMG erano tutte quelle concernenti la sua pratica quotidiana e comprendevano i dati

demografici, i dati clinici (ad es. diagnosi, indagini di laboratorio con rispettivi valori, ricoveri ospedalieri ecc.), i dati di prescrizione, i fattori di rischio (ad es. pressione arteriosa, fumo, indice di massa corporea). Questi dati erano collegati a un codice anonimo e univoco per l'identificazione del paziente, secondo criteri standard. La registrazione della prescrizione farmaceutica è stata effettuata in base a nome commerciale, principio attivo, forma farmaceutica, codice ATC e ministeriale. Per gli accertamenti (ad es. richiesta di esami per i livelli di creatinemia) la codifica è stata effettuata in base al Nomenclatore Tariffario come da Gazzetta Ufficiale. Per le patologie è stata effettuata in base alla Classificazione Internazionale delle Patologie, 9ª edizione e successive modifiche (ICD9CM). Ciascuna diagnosi poteva essere ulteriormente dettagliata dal MMG tramite un commento scritto alla codifica ICD9CM stessa. La qualità e la consistenza dell'informazione è stata dimostrata mediante numerosi studi di confronto con fonti di dati correnti o con indagini trasversali (ad es. indagine multiscope ISTAT) condotte su base nazionale ⁶⁻⁸.

Popolazione in studio

Sono state selezionate differenti coorti in base ai diversi obiettivi dello studio. La prima popolazione in studio era composta dai pazienti attivi (in vita e presenti nei registri elettronici dei propri MMG) al 31 dicembre 2017 di età superiore ai 15 anni al fine di stimare l'utilizzo della combinazione estemporanea intramuscolo tiocolchicoside-diclofenac nella popolazione generale. La stessa popolazione target è stata quindi costituita dai pazienti con diagnosi di lombalgia acuta al 31 dicembre 2017. Relativamente alla valutazione delle caratteristiche della popolazione trattata con tiocolchicoside-diclofenac, sono stati identificati al basale (tra il 1° gennaio 2002 e il 31 dicembre 2017) tutti i pazienti con un primo contatto per lombalgia acuta. La data del primo contatto era la data indice dello studio. I pazienti eleggibili sono stati seguiti fino all'utilizzo concomitante di tiocolchicoside-diclofenac per lombalgia acuta (data evento), oppure al decesso, alla fine del periodo di osservazione (31 dicembre 2017) o al raggiungimento della fine della registrazione dati con proprio MMG.

Definizione dell'evento

I casi di lombalgia acuta sono stati definiti mediante la diagnosi ICD9CM (721*, 722*, 723*, 724*) associata ai termini 'lombalg*' O 'lombosciatalg*' e NON associata ai termini 'erni*' O 'cronic*' O 'ricorr*' come riportati nella descrizione testuale della diagnosi. Quest'ultima definizione è stata funzionale a ottenere una definizione di lombalgia acuta col più elevato valore possibile di specificità (cioè maggiore correttezza possibile dell'indicazione d'uso). L'impiego concomitante di tiocolchicoside (ATC: M03BX05) e diclofenac (ATC: M01AB05 o M01AB55) è stato definito come la co-prescrizione dei farmaci contenenti questi principi attivi nel medesimo giorno associati (almeno una delle due prescrizioni) alla diagnosi di lombalgia acuta. Sono state selezionate soltanto le formulazioni prescritte per una somministrazione per via intramuscolare. L'utilizzo di co-prescrizioni dei due principi attivi nel medesimo giorno può essere considerato come un eventuale modello di impiego dei farmaci nella stessa iniezione.

Potenziali determinanti d'uso

Oltre al sesso e all'età (range di età decennali), alla data indice sono stati valutati i seguenti determinanti d'uso, tutti definiti nel periodo precedente (o compresa) la data indice:

- stile di vita:
 - fumo di sigaretta (variabile categorica: non fumatore/fumatore/ex fumatore; ultima determinazione prima della data indice);
 - uso eccessivo di alcool (variabile dicotomica: sì/no; ultima determinazione prima della data indice) e malattie correlate (variabile dicotomica: Sì/No; ICD9CM 291*, 303*, 305.0, 357.5, 425.5, 535.3, 571.0-3, 790.3, V11.3; registrato nel periodo complessivo precedente la data indice);
 - obesità (variabile dicotomica: sì/no; BMI ≥ 30 kg/m²; ultimo valore registrato nell'anno precedente la data indice) o ICD9CM 278.0 (variabile dicotomica: sì/no; diagnosi registrata nell'anno precedente la data indice);
- livelli di comorbidità (definiti in base al *Charlson Index*) ⁹;

- presenza di ulteriori patologie osteoartrosiche (ICD9CM 721*, 722*, 723*, 724*), sempre a carico del sistema lombare, a esclusione di quelle impiegate per la definizione dell'esito.

Analisi dei dati

La prevalenza annuale (anno 2017) di utilizzo della combinazione in studio per lombalgia acuta è stata calcolata conteggiando i pazienti in trattamento con tiocolchicoside-diclofenac per questa patologia (numeratore) registrata nel database nel medesimo anno (denominatore). Gli stessi calcoli sono stati ripetuti considerando al denominatore, per l'anno 2017, i pazienti con diagnosi di lombalgia acuta.

La stima dei determinanti di utilizzo della combinazione è stata effettuata mediante un modello di Cox multivariato stimando i relativi Hazard Ratio (HR) con i rispettivi intervalli di confidenza (IC) al 95%.

Risultati

La popolazione eleggibile al 31 dicembre 2017 è risultata pari a 1.018.019 pazienti, 2446 dei quali sono stati trattati con la combinazione tiocolchicoside-diclofenac per via intramuscolare. La prevalenza d'uso di tiocolchicoside-diclofenac nella popolazione generale è risultata pari a 2.4*1000 pazienti. Stratificando per sesso e fasce di età, è risultata una sovrapposizione nelle prevalenze d'uso in entrambi i sessi, e un numero maggiore di utilizzatori nei soggetti di età compresa tra 35 e 74 anni (Tab. I). Relativamente alla prevalenza d'uso annuale (anno 2017) di tiocolchicoside-diclofenac intramuscolo nei soggetti con diagnosi di lombalgia acuta, considerando una popolazione di 24.506 soggetti affetti da lombalgia acuta, la prevalenza d'uso risultava pari a 68.43*1000 pazienti (Tab. II). In questo caso i soggetti di sesso maschile mostravano una prevalenza d'uso leggermente più elevata (69.58*1000) rispetto a quelli di sesso femminile (67.43*1000). Queste differenze risultavano più evidenti nella stratificazione per range di età. In particolare nei soggetti di giovane età (15-34 anni) e nei range tra 55 e 74 anni le prevalenze d'uso sono risultate più elevate nei soggetti di sesso femminile, mentre l'andamento era opposto nei range di età tra i 35 e i 54 anni. In particolare le stime di prevalenza d'uso

TABELLA I.

Prevalenza di utilizzo (*1000) della combinazione estemporanea di tiocolchicoside-diclofenac nella popolazione attiva al 31/12/2017: analisi per sesso e fasce di età.

	Femmine			Maschi			Totale		
	Popolazione attiva (N)	Prevalenti (N)	‰	Popolazione attiva (N)	Prevalenti (N)	‰	Popolazione attiva (N)	Prevalenti (N)	‰
Totale	525054	1264	2,41	492965	1182	2,4	1018019	2446	2,4
Range di età									
15-24	44084	24	0,54	48683	25	0,51	92767	49	0,53
25-34	66515	77	1,16	68210	91	1,33	134725	168	1,25
35-44	81707	177	2,17	80831	206	2,55	162538	383	2,36
45-54	97004	300	3,09	93923	311	3,31	190927	611	3,20
55-64	82058	271	3,30	79798	251	3,15	161856	522	3,23
65-74	68732	254	3,70	64284	176	2,74	133016	430	3,23
75-84	55879	130	2,33	42512	101	2,38	98391	231	2,35
≥ 85	29075	31	1,07	14724	21	1,43	43799	52	1,19

TABELLA II.

Prevalenza di utilizzo (*1000) della combinazione estemporanea di tiocolchicoside-diclofenac per il trattamento della lombalgia acuta (anno 2017): analisi per sesso e fasce di età.

	Femmine			Maschi			Totale		
	Popolazione attiva (N)	Prevalenti (N)	‰	Popolazione attiva (N)	Prevalenti (N)	‰	Popolazione attiva (N)	Prevalenti (N)	‰
Totale	13066	881	67,43	11440	796	69,58	24506	1677	68,43
Range di età									
15-24	410	21	51,22	467	21	44,97	877	42	47,89
25-34	945	55	58,20	1084	60	55,35	2029	115	56,68
35-44	1851	132	71,31	1805	135	74,79	3656	267	73,03
45-54	2909	201	69,10	2457	207	84,25	5366	408	76,03
55-64	2666	204	76,52	2352	170	72,28	5018	374	74,53
65-74	2325	165	70,97	1789	119	66,52	4114	284	69,03
75-84	1543	88	57,03	1203	70	58,19	2746	158	57,54
≥ 85	417	15	35,97	283	14	49,47	700	29	41,43

più elevate risultavano del 76.52*1000 nei soggetti di sesso femminile nel range di età 55-64 anni e dell'84.25*1000 nei soggetti maschi nel range di età 45-54 anni.

Al fine di caratterizzare la popolazione con lombalgia acuta e individuare i possibili determinanti d'uso della combinazione tiocolchicoside-diclofenac, è stata selezionata

una coorte di soggetti a partire dalla prima diagnosi di lombalgia acuta fino alla prima prescrizione di tiocolchicoside-diclofenac (data evento). Questo ha portato all'identificazione di una coorte complessiva di 397.034 pazienti, di cui 358.290 pazienti senza combinazione estemporanea (non utilizzatori) e una coorte di 38.744 (9,8%)

pazienti trattati con tiocolchicoside-diclofenac (utilizzatori). Le caratteristiche delle due coorti sono descritte nella Tabella III. In dettaglio le percentuali di pazienti di sesso maschile e di quelli con un'età compresa tra i 35 e i 64 anni erano maggiori nella coorte trattata con tiocolchicoside-diclofenac rispetto alla coorte dei non utilizzato-

TABELLA III.

Caratteristiche demografiche e cliniche al basale dei non utilizzatori e degli utilizzatori di tiocolchicoside-diclofenac in combinazione estemporanea per il trattamento della lombalgia acuta.

Caratteristiche	Non-utilizzatori (N = 358290) N (%)	Utilizzatori (N = 38744) N (%)
Sesso		
Femmine	188245 (52,54%)	19362 (49,97%)
Maschi	170045 (47,46%)	19382 (50,03%)
Range di età		
15-24	20245 (5,65%)	1116 (2,88%)
25-34	46136 (12,88%)	4372 (11,28%)
35-44	71092 (19,84%)	8537 (22,03%)
45-54	73095 (20,40%)	9112 (23,52%)
55-64	60304 (16,83%)	7394 (19,08%)
65-74	50166 (14,00%)	5362 (13,84%)
75-84	30227 (8,44%)	2438 (6,29%)
≥ 85	7025 (1,96%)	413 (1,07%)
Fumo		
Non fumatore	99620 (27,80%)	9872 (25,48%)
Fumatore	51539 (14,38%)	5957 (15,38%)
Ex fumatore	36456 (10,17%)	4050 (10,45%)
Dato mancante	170675 (47,64%)	18865 (48,69%)
Obesità		
No	339640 (94,79%)	36491 (94,18%)
Sì	18650 (5,21%)	2253 (5,82%)
Alcolismo e malattie correlate		
No	348906 (97,38%)	37692 (92,28%)
Sì	9384 (2,62%)	1052 (2,72%)
Comorbidità Charlson		
0	223227 (62,30%)	25078 (64,73%)
1	74694 (20,85%)	8030 (20,73%)
2	34231 (9,55%)	3425 (8,84%)
3	26138 (7,30%)	2211 (5,71%)
Altre patologie osteoartrosiche		
No	274103 (76,50%)	28977 (74,79%)
Sì	84187 (23,50%)	9767 (25,21%)

ri. Per quanto riguarda le variabili relative allo stile di vita, la coorte di utilizzatori della combinazione risultata caratterizzata da una percentuale maggiore di fumatori ed ex fumatori, di pazienti obesi, di pazienti con alcolismo e di pazienti con malattie concomitanti. Relativamente alle comorbidità, categorizzate in base al Charlson Index, più del 60% dei pazienti con lombalgia acuta in entrambe le coorti presentava un indice di Charlson uguale a 0. Confrontando le due coorti i pazienti trattati con tiocolchicoside-diclofenac presentavano un livello di comorbidità più basso rispetto ai non utilizzatori. Infine più del 70% dei pazienti in entrambe le coorti non erano affetti da altre patologie osteoartrosiche. Tale percentuale risultava però più elevata nella coorte dei non utilizzatori.

L'analisi dei dati mediante modello multivariato di Cox ha evidenziato che il sesso maschile e una qualsiasi fascia di età superiore a 24 anni risultavano essere determinanti significativi per l'uso della combinazione. Relativamente allo stile di vita, sia lo stato di fumatore (HR: 1,12; IC 95%: 1,08-1,16) che di ex fumatore (HR: 1,07; IC 95%: 1,03-1,11), e l'obesità (HR: 1,12; IC 95%: 1,07-1,17), hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con l'uso di tiocolchicoside-diclofenac.

Considerando la presenza o meno di comorbidità le stime calcolate per i pazienti con indice di Charlson 2 o 3 mostravano un'associazione negativa con l'uso di tiocolchicoside-diclofenac, con una probabilità del 15% inferiore di uso di tiocolchicoside-diclofenac in caso di indice di Charlson di 3 rispetto a un punteggio pari a 0. Al contrario, la presenza di altre patologie osteoartrosiche è risultata essere un determinante d'uso della combinazione estemporanea (HR: 1,17; IC 95%: 1,14-1,19).

Discussione

I principali risultati di questa indagine condotta presso 800 MMG in Italia, che ha valutato la prevalenza della terapia estemporanea con tiocolchicoside e diclofenac somministrati per via intramuscolare nel trattamento della lombalgia acuta, e le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti trattati con questa combinazione, per un periodo globale di circa 20 anni in un numero complessivo di più di un milio-

TABELLA IV.

Analisi dei predittori di uso della combinazione estemporanea di tiocolchicoside-diclofenac.

Caratteristiche	Hazard Ratio (IC 95%)	
	Crudo	Aggiustato
Sesso (Femmine)	Riferimento	Riferimento
Maschi	1,11 (1,09-1,13)	1,12 (1,1-1,14)
Range di età (15-24)	Riferimento	Riferimento
25-34	1,74 (1,63-1,86)	1,72 (1,61-1,84)
35-44	2,22 (2,09-2,36)	2,19 (2,06-2,33)
45-54	2,36 (2,22-2,51)	2,33 (2,19-2,48)
55-64	2,35 (2,20-2,50)	2,34 (2,19-2,49)
65-74	2,08 (1,95-2,22)	2,13 (1,99-2,27)
75-84	1,66 (1,55-1,78)	1,74 (1,62-1,87)
≥ 85	1,35 (1,21-1,51)	1,45 (1,29-1,62)
Fumo (No)	Riferimento	Riferimento
Fumatore	1,16 (1,12-1,20)	1,12 (1,08-1,16)
Ex fumatore	1,14 (1,10-1,18)	1,07 (1,03-1,11)
Dato mancante	1,06 (1,03-1,09)	1,08 (1,05-1,11)
Obesità (No)	Riferimento	Riferimento
Sì	1,13 (1,09-1,18)	1,12 (1,07-1,17)
Alcolismo e malattie correlate (No)	Riferimento	Riferimento
Sì	1,06 (1,00-1,13)	0,99 (0,93-1,06)
Comorbidità Charlson (0)	Riferimento	Riferimento
1	0,99 (0,97-1,02)	0,97 (0,95-1,00)
2	0,95 (0,92-0,99)	0,92 (0,89-0,96)
3	0,86 (0,82-0,90)	0,85 (0,81-0,89)
Altre patologie osteoartrosiche (No)	Riferimento	Riferimento
Sì	1,18 (1,15-1,21)	1,17 (1,14-1,19)

ne di soggetti, hanno evidenziato che: 1) la prevalenza d'uso di tiocolchicoside-diclofenac nella popolazione generale eleggibile fino al 31 dicembre 2017 è risultata pari a 2.4*1000 pazienti; 2) la prevalenza d'uso annuale (anno 2017) di tiocolchicoside-diclofenac intramuscolo nei soggetti con diagnosi di lombalgia acuta è risultata pari a 68.43*1000 pazienti, con una prevalenza maggiore nei soggetti di sesso femminile nel range di età 55-64 anni e nei soggetti maschi nel range di età 45-54 anni; 3)

la coorte di utilizzatori della combinazione presentava una percentuale maggiore di fumatori ed ex fumatori, di pazienti obesi, di pazienti con alcolismo e di pazienti con malattie concomitanti, rispetto ai non utilizzatori; 4) il sesso maschile, qualsiasi fascia di età superiore a 24 anni (rispetto al range di età 15-24 anni), lo stato di fumatore o ex-fumatore, l'obesità, uno score più elevato dell'indice di comorbidità di Charlson e la presenza di altre patologie osteoartrosiche hanno mostrato un'associazione

statisticamente significativa con l'uso di tiocolchicoside-diclofenac.

Questi dati indicano che la terapia estemporanea con tiocolchicoside e diclofenac somministrati per via intramuscolare viene utilizzata in una percentuale significativa di pazienti con lombalgia acuta, a conferma dell'uso corrente di combinazioni di diversi farmaci analgesici in questa patologia. Occorre anche considerare che questa indagine ha preso in esame i casi trattati con la combinazione tiocolchicoside-diclofenac nello stesso giorno, escludendo quindi i casi nei quali la terapia con i due farmaci è stata intrapresa in giorni differenti, che potrebbe quindi avere portato a una sotto-stima della prevalenza di utilizzo di questa combinazione nella comune pratica clinica. Le informazioni che derivano da questo tipo di indagine costituiscono gli unici elementi che possono essere approfonditi nell'ambito della *Real World Evidence* per questo specifico contesto clinico. La valutazione dell'eventuale efficacia e tollerabilità della combinazione tiocolchicoside-diclofenac rispetto ad altre terapie antalgiche utilizzate nella stessa indicazione non è deducibile da indagini di questo tipo per tre principali motivi: 1) l'effetto del trattamento prevede un follow-up molto breve (2-3 giorni), tale da rendere inapplicabile la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità durante un eventuale follow-up; 2) trattandosi di utilizzatori con un basso grado di comorbidità, i loro contatti con un MMG sarebbero in numero particolarmente esiguo per determinarne un accurato studio delle caratteristiche e dell'evoluzione della patologia a seguito del trattamento; 3) il fatto che altre patologie osteoartrosiche siano risultate un determinante di utilizzo significativo è un potenziale rischio di confondimento da indicazione, vale a dire un rischio elevato di identificare un'associazione tra esposizione ed esito che sia artificialmente dovuta alle caratteristiche sottostanti del paziente piuttosto che a quelle del farmaco stesso.

Conclusioni

La pubblicazione di questo studio è esemplificativa del lavoro complesso che la SIMG e Health Search sono chiamati a svolgere anche in risposta a richieste delle autorità regolatorie del nostro Paese. Lo studio indaga comportamenti prescrit-

tivi consolidati al fine di verificare se l'uso di due distinti farmaci da parte dei MMG (associazione estemporanee) possa essere affiancato da una nuova formulazione in cui i due principi attivi possano essere abbinati nella medesima preparazione (associazione fissa).

L'analisi dei comportamenti prescrittivi della Medicina Generale conferma un largo impiego di tiocolchicoside e diclofenac somministrati per via intramuscolare nel trattamento della lombalgia acuta. Non era compito di questa richiesta e di conseguenza di questo studio esaminare nel dettaglio il profilo di tale impiego, con particolare riferimento alle eventuali controindicazioni o inappropriately di impiego dei farmaci o ai risultati clinici del loro impiego.

Tuttavia lo studio pone le basi di metodo e di merito per successive analisi, effettuate con diversa metodologia, che consentano di approfondire anche gli outcome relativi agli specifici trattamenti farmacologici, valutandone l'efficacia clinica.

La descritta prevalenza d'uso di tiocolchicoside-diclofenac nella popolazione generale eleggibile risultata pari a 2.4*1000 pazienti e la prevalenza d'uso annuale (anno 2017) di tiocolchicoside-diclofenac intramuscolo nei soggetti con diagnosi di lombalgia acuta

risultata pari a 68.43*1000, conferma che tale largo impiego costituisce una *proxy* (attualmente senza riscontri clinici indagati da HS) della valutazione soggettiva di efficacia che i MMG attribuiscono a tale impiego. La sostanziale contemporaneità della prescrizione dei due farmaci suggerisce che i medici utilizzino l'associazione estemporanea suggerendone la somministrazione contemporanea.

È possibile quindi inferire un'assunzione assimilabile a un'associazione fissa.

Questi dati confermano l'utilità dell'analisi dei comportamenti prescrittivi dei MMG. In particolare quelli relativi a trattamenti tradizionali e consolidati nella pratica clinica quotidiana e raramente sottoposti a esame di appropriatezza, sia di tipo regolatorio/prescrittivo, sia di tipo clinico/applicazione di linee guida/buone pratiche cliniche.

Lo studio suggerisce che la prescrizione e la somministrazione di terapia estemporanea con tiocolchicoside e diclofenac somministrati per via intramuscolare nel trattamento della lombalgia acuta avvenga nella pratica tradizionale della Medicina Generale italiana come prassi terapeutica consolidata negli anni e suggerita come terapia da somministrazione in contemporaneità e associazione temporale.

Bibliografia

- ¹ Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, et al. *The rising prevalence of chronic low back pain*. Arch Intern Med 2009;169:251-8.
- ² Rubin DI. *Epidemiology and risk factors for spine pain*. Neurol Clin 2007;25:353-71.
- ³ Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. *The epidemiology of low back pain*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:769-81.
- ⁴ Hoy D, Bain C, Williams G, et al. *A systematic review of the global prevalence of low back pain*. Arthritis Rheum 2012;64:2028-37.
- ⁵ Muscoril. Summary of Product Characteristics, July 2011.
- ⁶ Sterrantino C, Trifirò G, Lapi F, et al. *Burden of community-acquired pneumonia in Italian general practice*. Eur Respir J 2013;42:1739-42.
- ⁷ Filippi A, Bianchi C, Parazzini F, et al. *A national survey on aspirin patterns of use and persistence in community outpatients in Italy*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18:695-703.
- ⁸ Lapi F, Simonetti M, Michieli R, et al. *Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care*. Bone 2012;50:85-90.
- ⁹ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis 1987;40:373-83.

Metabolomica: biochimica e genetica si incontrano

Martina Collotta

Candiolo Cancer Institute - FPO, Torino

In questa ultima puntata del nostro viaggio alla scoperta delle scienze omiche guarderemo all'omica che sembra abbracciare tutte le altre: la metabolomica. I contributi di genomica, epigenomica, trascrittomica e proteomica, insieme allo studio globale dei metaboliti cellulari, portano nuovi frutti alla ricerca se interconnessi tra loro. Andiamo verso l'interattomica, lo studio della totalità delle interazioni molecolari che avvengono in un organismo e le premesse sono le singole omiche fino a ora affrontate, insieme con la metabolomica che andremo ora ad approfondire.

Una rete di interazioni metaboliche per descrivere la cellula

Genoma, trascritti e infine proteine. Nella cellula tutto è ora pronto per dare il via ai processi metabolici, dai più semplici ai più complessi, da quelli comuni a tutte le cellule a quelli specifici per ciascun tipo cellulare. Sono proprio i metaboliti prodotti, sia quelli finali, sia quelli che costituiscono le tappe intermedie dei *pathway* metabolici, a dare alle cellule un'impronta biochimica unica, traccia eloquente dei processi in esse avvenuti.

La **metabolomica** si occupa proprio dello studio di queste tracce, attraverso lo studio sistematico delle “impronte biochimiche” lasciate dai processi metabolici intracellulari e costituiti dai metaboliti stessi.

L'insieme dei metaboliti, le piccole molecole presenti in una cellula (o per esteso, in un tessuto, organo od organismo), è chiamato **metaboloma**. Per piccole molecole, intendiamo quelle inferiori a 1 kDa (o 1,5 kDa, a seconda della tecnica di analisi utilizzata), ovvero si escludono, ad esempio, le catene amminoacidiche e i polisaccaridi, mentre si analizzano approfonditamente secondi messaggeri e molecole di segnalazione intercellulare. In genere, quando si parla di metaboloma, ci si riferisce ai prodotti finali di un processo biochimico, ma la presenza dei metaboliti cosiddetti intermedi, è di fondamentale importanza per riconoscere le tappe che costituiscono il *pathway* metabolico stesso.

Abbiamo parlato di impronte e di tracce, ma possiamo paragonare la metabolomica anche a un'istantanea della cellula che ci dice cosa essa sta facendo, in quale fase del ciclo cellulare si trova, se sta affrontando una situazione di stress o se sta svolgendo il suo ruolo fisiologico indisturbata.

Integrare genomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica, è l'ambiziosa via che la biologia dei sistemi si propone di percorrere per dare un nuovo volto alla biologia molecolare. Proprio per questo ambizioso scopo, si parla già di **interattomica**, ovvero dello studio delle interazioni molecolari di una cellula, tessuto od organismo, a livello sistemico. Descrivere la cellula (o il tessuto o l'organismo) come una rete, un *network*, di complesse interazioni biochimiche, rappresenterebbe il risultato finale delle conquiste di una nuova biologia capace di descrivere, dettagliare e comprendere, la dinamica metabolica delle cellule.

Una scienza più vecchia di quanto si pensi

Non lasciamoci ingannare dal suffisso *-omica*: la metabolomica è una scienza vecchia quanto quella medica! Fin dai tempi di Ippocrate e della sua medicina degli umori, l'analisi, per quanto intuitiva, della composizione dei fluidi corporei veniva utilizzata come strumento di diagnosi; lo stesso avveniva in epoca medievale, quando l'antenata della moderna analisi delle urine, permetteva di comprendere molto dello stato di

salute del paziente (assaggiare le urine per sapere se erano dolci, altro non era che una primitiva diagnosi di diabete!).

Sembra dunque che la medicina abbia trovato nei metaboliti organici un'utile risorsa per la diagnosi delle più diverse malattie, ben prima dello studio analitico degli stessi. Ora sembra quasi di dover fare lo sforzo contrario, cercare di capire come ricavare un utile clinico da un'apparentemente sterile analisi biochimica, ma questo rapido sguardo al passato può aiutarci a comprendere che il maggiore dettaglio ottenuto ora dalla biologia molecolare, non è altro che una ricchezza in più che si aggiunge a un millenario patrimonio di conoscenze di metabolomica.

Il concetto di **profilo metabolico** risale agli anni '40 e fa riferimento al pattern di metaboliti caratteristico di ciascun individuo, presente nei fluidi corporei facilmente analizzabili come urina e saliva. Roger Williams introdusse tale concetto nel corso dei suoi studi sulla schizofrenia, condotti attraverso cromatografia. Erano gli albori della metabolomica e, ancora, non esistevano mezzi per un'analisi quantitativa dei metaboliti. Il passaggio dal qualitativo al quantitativo, avvenne negli anni '70 grazie alla combinazione di gas cromatografia e spettrometria di massa, a opera di Horning, Pauling e Robinson. Negli stessi anni, l'utilizzo della risonanza magnetica nucleare (RMN) per analisi spettroscopiche, introdotto già negli anni '40, venne applicato anche allo studio dei metaboliti presenti nei campioni biologici.

Le analisi metabolomiche che sfruttano tecniche spettroscopiche e RMN si susseguono, grazie agli avanzamenti tecnologici che hanno raffinato e potenziato le tecnologie note dall'inizio del secolo. I dati raccolti si moltiplicano e, nel 2005, nasce un primo database online per la raccolta di dati di metabolica umana, METLIN. Nel giro di dieci anni, da 10.000 metaboliti descritti, si passa a 240.000. Nel 2007 lo **Human Metabolome Project**, guidato da un'équipe canadese, completa una prima bozza del metaboloma umano che, nelle interazioni, include anche farmaci e alimenti. Anche per diverse specie animali e vegetali nascono analoghi progetti. Lo *Human Metabolome Database* (www.hmdb.ca) contiene dati circa più di 40.000 metaboliti, analizzati tramite procedure standardizzate; i dati sono raccolti attraverso una periodica revisione della letteratura scientifica e in costante aggiornamento. È facile intuire che tale database è ben lungi dall'essere completo, data la complessità biochimica dell'organismo umano.

Metabolomica e metabonomica

La metabolomica si intreccia con la metabonomica, sottile gioco di parole per indicare due aspetti complementari di un medesimo studio. La **metabonomica** si occupa degli aspetti quantitativi dell'analisi dei metaboliti, in particolare cerca di individuare delle leggi (dal greco *nomos*) che possano descrivere i cambiamenti dinamici che avvengono a livello del metaboloma studiato che, come abbiamo detto, varia continuamente nel tempo.

Non tutti sono unanimi nel definire così la metabonomica. Alcuni studiosi intendono con tale termine la disciplina che si occupa della caratterizzazione del profilo metabolico includendo anche perturbazioni esterne (come dieta, farmaci, sostanze tossiche), lasciando alla metabolomica lo studio del metabolismo endogeno, senza interventi dall'esterno. L'influenza della stessa microflora intestinale sarebbe, secondo chi condivide tale distinzione, ambito di studio della metabonomica.

Quello che possiamo dire è che, comunque, quando si studiano la fisiologia e la patologia umane, la distinzione tra le due omiche

sfuma. È importante descrivere in qualitativa, così come è importante quantificare e cercare norme parametriche; è importante descrivere la fisiologia dell'organismo, non turbato da nulla, per conoscere le condizioni di partenza, così come è importante conoscere gli effetti di quello che dall'esterno può influire su di esso.

Metodi di analisi in metabolomica

Senza entrare in dettagli troppo tecnici, andiamo ora a vedere quali sono le principali tecniche per l'analisi del metaboloma, al fine di comprendere le difficoltà tecniche che impediscono il rapido sviluppo di questa nuova scienza.

Lo scopo di ognuno dei metodi analitici usati in metabolomica, è riconoscere i metaboliti presenti in una miscela molto complessa che può essere, almeno in parte, depurata da alcuni metaboliti noti, al fine di semplificarne l'analisi. Dopo questo step, peraltro non sempre effettuato, è necessario passare alla separazione dei differenti metaboliti al fine di una loro successiva identificazione.

Come descritto in precedenza, le tecniche di **cromatografia**, singolarmente e, soprattutto, in combinazione con la spettrometria di massa, sono le più utilizzate. L'**elettroforesi capillare** è, infine, un'altra delle tecniche di separazione utilizzate.

L'ultima fase è quella dell'identificazione dei singoli metaboliti e avviene principalmente attraverso l'ausilio della **spettrometria di massa**, capace di risalire al metabolita a partire dal suo caratteristico spettro. La **spettroscopia RMN**, invece, non necessita della fase di separazione precedentemente descritta, e ha il vantaggio di identificare i vari metaboliti in modo relativamente semplice e riproducibile, lamentando, tuttavia, una sensibilità inferiore rispetto alla spettrometria di massa.

I dati raccolti, infine, sono sottoposti ad analisi statistiche e bioinformatiche (Fig. 1).

Problemi e limiti delle analisi metabolomiche

Il metaboloma cellulare è dinamico, cambia istante per istante, con l'avanzare di un processo biochimico, l'interromper-

si di uno prima in corso, l'iniziare di uno nuovo. È proprio questa rapida evoluzione a rendere difficile l'analisi metabolomica. Attualmente, nonostante nel 2015 sia stata introdotta una tecnica di metabolomica *real-time*, non è ancora possibile analizzare l'intero *range* di metaboliti attraverso un singolo metodo analitico.

Per facilitare le analisi metabolomiche, si scelgono fluidi corporei accessibili in maniera non o poco invasiva (urine, saliva e sangue), in modo tale che la facilità e la rapidità di raccolta, possa migliorare i parametri di risoluzione temporale richiesti per descrivere processi che cambiano istantaneamente.

Il limite e il vantaggio, dipende dall'analisi che si intende condurre, dell'analisi dei fluidi corporei, sta nella loro descrizione dell'organismo come un tutto, rendendo impossibile la descrizione tessuto per tessuto, ma riflettendo in maniera fedele l'equilibrio dinamico del nostro corpo.

Applicazioni cliniche e non

Le applicazioni della metabolomica riguardano diversi campi, più o meno strettamente collegati con la pratica clinica (Fig. 2).

Partendo dalla ricerca di base, la **genomica funzionale** si avvale dei risultati della metabolomica per comprendere l'impatto di una mutazione genetica sul metabolismo cellulare. Ancor più interessante è la possibilità di comprendere la funzione di un gene sconosciuto, confrontandolo i diversi pattern metabolici che si hanno in caso di mutazioni di un gene noto. Questo, ovviamente, risulta più facile a livello di elementari organismi modello, ma non si esclude che, in futuro, sia possibile condurre efficienti analisi anche nell'uomo.

La **metabologenomica** si propone di integrare i dati della metabolomica e della genomica attraverso la correlazione tra *pathway* di sintesi simili (identificati attraverso analogie tra i geni codificanti enzimi) per identificare metaboliti ignoti.

La **nutrigenomica** abbraccia tutte le omiche, fino alla metabolomica inclusa, e guarda all'interazione tra fattori endogeni ed esogeni che differenziano il metabolismo alimentare nei diversi individui. Recentemente si è incominciato a parlare molto di microbioma intestinale: questo rappresenta solo una delle tante

variabili che la nutrigenomica studia per comprendere le variazioni di metaboloma organico, in seguito a un determinato schema nutrizionale.

Anche la **tossicologia** si avvale degli avanzamenti della metabolomica: identificare la presenza di un composto chimico o di un metabolita tossico (ad es. di un farmaco) nel sangue o nelle urine dell'individuo, è una delle applicazioni più comuni. Gli effetti di una funzionalità renale o epatica alterata sul metabolismo del composto stesso, possono essere ricavati dall'analisi dei metaboliti presenti nei fluidi biologici. L'analisi metabolomica, non solo permette di identificare i cambiamenti biochimici, anche precoci, associati con la nefrotossicità (da farmaci o da inquinanti), ma anche quelli che sono spia di situazioni patologiche ancora asintomatiche e questo riguarda ogni ambito della clinica.

L'insorgere di una patologia neoplastica, perfino nelle fasi iniziali di latenza clinica, si associa ad alterazioni del metaboloma che potrebbero essere utilizzate ai fini della diagnosi precoce. Lo stesso vale per le dislipidemie e le malattie cardiovascolari, negli stadi che precedono l'evidenza della sintomatologia, per non parlare delle malattie neurodegenerative come Alzheimer, Parkinson e SLA, in cui la diagnosi è molto spesso tardiva.

Bibliografia di riferimento

Bino RJ, Hall RD. *Potential of metabolomics as a functional genomics tool*. Trends in Plant Science 2004;9:418-25.

Dunn WB, Ellis DI. *Metabolomics: current analytical platforms and methodologies*. Trends in Analytical Chemistry 2005;24:285-94.

Kitano H. *Systems biology: a brief overview*. Science 2002;295:1662-4.

Lodish H, Berk A. *Molecular cell biology*. 5th ed. New York: WH Freeman and Company 2004.

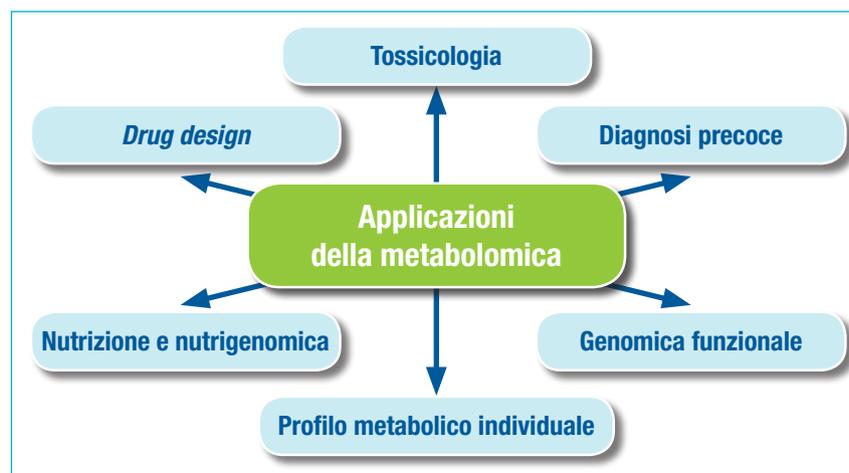
FIGURA 1.

La ricerca in metabolomica. Il primo passo è la raccolta del campione, solitamente un fluido biologico come sangue, urina o saliva. Successivamente i metaboliti vengono estratti a partire dal campione purificato e analizzati mediante tecniche di separazione e di identificazione degli stessi. La quantificazione dei metaboliti permette di eseguire analisi statistiche alla base della successiva elaborazione bioinformatica dei risultati e, infine, della correlazione biologica con il fenomeno studiato.



FIGURA 2.

Principali applicazioni della metabolomica. Nell'immagine alcune delle applicazioni della metabolomica, precliniche e cliniche.



La Medicina Genere-Specifica nella pratica riproduttiva: esempi per la salute vascolare e metabolica

Rossella E. Nappi

Centro di Medicina della Riproduzione, Endocrinologia Ginecologica e della Menopausa, IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia

Introduzione

Parlare di Medicina Genere-Specifica nella pratica del ginecologo sembra superfluo e poco appropriato se ci si basa sulla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che identifica la **Medicina di Genere** come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. La medicina così intesa è volta a descrivere le differenze del medesimo stato morboso in termini di sintomi, decorso, tipo di terapia e risposta clinica, oltre che di prevalenza, incidenza e prevenzione in relazione al genere ¹. Dunque, il ginecologo come medico della donna non può che avere una visione mono-oculare che, all'apparenza, poco si adatta all'approccio stereoscopico della Medicina di Genere che si caratterizza per la sua dimensione trasversale nel ciclo vitale di tutti gli esseri umani. Lo stesso potrebbe applicarsi anche al ruolo del laureato in ostetricia e di tutte le professionalità che si prendono cura prevalentemente del benessere psico-fisico femminile. Il ginecologo ha, però, l'enorme privilegio di poter osservare l'evolversi del genere dalla vita intrauterina in avanti in entrambi i sessi, oltre che di seguire passo per passo la salute della donna in un'ottica multidisciplinare nel corso delle tappe critiche della vita riproduttiva (menarca, gravidanza, menopausa) e delle sue varie vicissitudini (infertilità, complicanze ostetriche, esaurimento ovarico prematuro), incluse le varianti naturali del comportamento sessuale e le disforie di genere. Il ginecologo moderno ha, infatti, superato la "sindrome

del bikini" e, al di là del ruolo proprio nel percorso di prevenzione, diagnosi e cura relativo agli organi riproduttivi (utero, ovaie, mammella), possiede una visione evolutiva e integrata che lo pone nella posizione di "screener" di possibili vulnerabilità di genere, fortemente connesse alla riproduzione stessa e ai sistemi neuroendocrini di regolazione, che abbracciano però ambiti assai svariati in un contesto multi-etnico e possono contribuire a influenzare il maggior carico di disabilità relativo alla prolungata longevità femminile nel nostro Paese ². Uno degli esempi più calzanti, oltre che di grande rilevanza nelle politiche socio-sanitarie stante la dimensione epidemica del problema, è quello della **promozione della salute vascolare e metabolica**, ma un discorso analogo sarebbe possibile sul versante osteoarticolare e neurodegenerativo. Nel corso di quella che viene definita la **"well-woman visit"**, il ginecologo ha un'opportunità formidabile di **counseling** preventivo che può svolgere ben oltre il suo compito in tema di salute riproduttiva e sessuale, anche soltanto perché dovrebbe misurare sempre la pressione arteriosa e prendere nota del peso corporeo prima di prescrivere una terapia ormonale o nel corso della gestazione ³. Oltre a orientare verso il mantenimento di un sano stile di vita, correggendo le eventuali carenze alimentari e istruendo a contenere i fattori di rischio tradizionali comuni a entrambi i generi quali il fumo di sigaretta, l'inattività fisica, il sovrappeso, l'obesità ogni qual volta la donna viene in consultazione per la pianificazione preconcezionale, il follow-up postpartum, lo stato menopausale, lo screening oncologico, ecc., il ginecologo ha,

poi, la possibilità, raccogliendo un'anamnesi completa, di riconoscere fattori di rischio non classici correlati alla riproduzione femminile, per esempio il peso alla nascita, l'età del menarca, il parto prematuro, il diabete e l'ipertensione gestazionale, la sindrome dell'ovaio policistico, l'aborto ricorrente, la menopausa precoce, le terapie adiuvanti per il tumore della mammella, e di natura non riproduttiva, ma più frequenti nella donna, quali per esempio l'emicrania, la depressione, le malattie autoimmuni ⁴. Attraverso l'identificazione di fenotipi clinici a maggior rischio, il ginecologo può, dunque, realmente contribuire alla ottimizzazione delle risorse in percorsi assistenziali mirati. Inoltre, quale presenza costante nella vita femminile, il ginecologo può espletare compiti fondamentali nell'identificazione di aree critiche per la donna, dalla sicurezza dell'ambiente di lavoro alla protezione della fertilità, dalle sperimentazioni farmacologiche alla violenza domestica, per fare solo alcuni esempi.

Esempi riproduttivi per la salute vascolare e metabolica

Il legame tra fertilità, parità e salute femminile a lungo termine è assai complesso e coinvolge fattori genetici ed epigenetici di varia natura. In sintesi, bisognerebbe considerare al contempo l'impatto della nulliparità sugli eventi avversi futuri, le potenziali conseguenze delle condizioni patologiche che portano a infertilità, i rischi derivanti dalle terapie per favorire la fertilità, il ruolo negativo delle principali sindromi ostetriche e gli effetti protettivi delle gravidanze normodecorse a termine. Tale caleidoscopica impresa è, poi, banalmente complicata

dall'età di ricerca della prima gravidanza che è sempre più avanti negli anni nei Paesi a economie avanzate, mentre resta bassa nei Paesi in via di sviluppo; in entrambi i casi il fattore socio-economico gioca, in tema di salute materno-infantile, un ruolo molto forte e di segno opposto, anche se talune complicanze nelle due fasce più estreme di età vanno nella medesima direzione ⁵. Sono molti i processi patologici associati a infertilità e un fondamentale esempio riproduttivo per la salute vascolare e metabolica è rappresentato dalla **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)**, una comune sindrome endocrina che può interessare fino al 10% delle donne in età fertile. La PCOS è caratterizzata da anovulazione cronica, eccesso di ormoni androgeni, alterazioni metaboliche e, a oggi, viene sempre più considerata una patologia multi-sistemica nell'arco dell'intera vita femminile, dalla vita intrauterina in avanti. Le donne con PCOS hanno dimostrato un più elevato rischio di resistenza insulinica, iperinsulinemia e intolleranza glicemica, displipidemia, stato pretrombotico, fattori che possono tradursi in un più alto tasso di diabete mellito tipo II (DMII), di steatosi epatica non alcolica, di aterosclerosi subclinica, di disfunzione endoteliale, di sindrome delle apnee notturne, di patologia cardiovascolare e di iperplasia endometriale rispetto a donne di pari età e indice di massa corporea senza la sindrome. Anche i disturbi del tono dell'umore, soprattutto della sfera ansioso-depressiva, sono più frequenti nella PCOS, condizionando in modo significativo la qualità e lo stile della loro vita. Questi dati si correlano, inoltre, con un rischio aumentato di **diabete gestazionale e di ipertensione gestazionale/preeclampsia**, due importanti complicanze ostetriche che sono in grado di influenzare il peso dell'individuo alla nascita, una variabile a sua volta fortemente connessa con le curve di crescita in età pediatrica e, in seguito, con il tasso di fertilità e il rischio vascolare e metabolico nell'adulto ⁶. La gravidanza rappresenta una sorta di "stress test" per la propria vita modulato dall'età materna, dall'indice di massa corporea e da numerose condizioni mediche e fattori di rischio preesistenti che nel loro insieme contribuiscono a uno stato sfavorevole alla riproduzione. Non abbiamo ancora certezze se lo stato gravidico possa contri-

buire a smascherare patologie vascolari o metaboliche sotto soglia, oppure indurre esso stesso un danno endoteliale vascolare, soprattutto al microcircolo, scatenando risposte infiammatorie/autoimmunitarie, ma è indubbio che un'anamnesi positiva per diabete e ipertensione gestazionale segna un rischio genere-specifico aumentato nelle epoche successive, come riportato in tutte le più importanti linee guida per la prevenzione cardio-cerebrovascolare. Fino al 70% delle donne che hanno avuto il diabete gestazionale può sviluppare un DMII entro 5 anni dalla gravidanza. Inoltre, donne con pregressa preeclampsia dimostrano circa 4 volte il rischio di sviluppare DMII e circa 11 volte il rischio di manifestare ipertensione arteriosa meritevole di terapia farmacologica. Da ultimo, il rischio acquisito durante la gestazione nelle nate da madre con sindrome metabolica, al di là della predisposizione genetica individuale, può andare a slatentizzarsi in situazioni che portano a superare la soglia patologica nel corso della vita, come per esempio la propria stessa gravidanza ⁷. È interessante osservare che le **gravidanze ottenute da tecniche di procreazione medicalmente assistita** sono complicate da un più alto tasso di conseguenze materne e fetali avverse che, probabilmente, non è soltanto ascrivibile al fattore età materna e alla possibile gemellarità, ma anche alle patologie di fondo che condizionano l'infertilità, un dato emergente pure nel sesso maschile. L'**aborto spontaneo**, soprattutto se ricorrente, sembra rappresentare un altro rischio significativo di patologia coronarica, un dato che potrebbe essere mediato dalla presenza di uno stato trombofilico e/o immunologico associato, oltre che da patologie metaboliche sottostanti. Interessante poi che le **patologie autoimmuni sistemiche**, condizioni notoriamente implicate di per sé nel rischio cardio-cerebrovascolare, si possano associare anch'esse, pur se presenti in forma subclinica, a un rischio elevato di sviluppare complicanze della gravidanza, quali restrizione di crescita intrauterina, preeclampsia, diabete gestazionale, parto pretermine ^{2 4 5 7}. Un dato simile è emerso nel caso di un'anamnesi positiva per **emicrania con aura**, caratterizzata da sintomi neurologici, più frequentemente di tipo visivo (spettri di fortificazione o scotomi negativi), talora sensitivi, motori e del linguaggio, che

s'instaurano nel giro di alcuni minuti e durano in genere non più di 60 minuti, soprattutto in caso di mancato miglioramento, peggioramento o di comparsa *de novo* nel corso della gestazione. Tale fattore noto di rischio cardio-cerebrovascolare aumenta di circa 3 volte il rischio di ipertensione gestazionale/preeclampsia, soprattutto quando la cefalea tende a persistere nel corso della gravidanza, un dato che si ripercuote anche sugli esiti neonatali ⁸.

Altre patologie riproduttive, ancora oggetto di intensa ricerca scientifica, sono state messe in relazione con lo stato di salute vascolare e metabolica per cause intrinseche ed estrinseche, quali per esempio l'endometriosi e i fibromi uterini. Nel caso dell'**endometriosi**, una condizione ginecologica benigna che interessa circa il 10% delle donne in età fertile e che comporta dolore pelvico cronico e infertilità in conseguenza del sanguinamento ripetuto di tessuto endometriale ectopico, sembrerebbe essere l'**infiammazione multi-sistemica**, con aumento di disfunzione endoteliale e di aterosclerosi, a mediare l'associazione con il rischio cardiovascolare. Nel caso dei **fibromi uterini**, patologia di assai frequente riscontro nella vita fertile, il sanguinamento abbondante, presente in più del 70% dei casi, è il fattore più probabile di aumento del rischio di mortalità per tutte le cause, comprese le sindromi coronariche acute e l'ictus, in conseguenza del tasso più che doppio di **anemia sideropenica cronica**. Non si può escludere che entrino in gioco pure fattori endocrini come l'**esaurimento ovarico prematuro** spontaneo, a seguito dell'infiammazione cronica come nel caso dell'endometriosi, o iatrogeno per il più frequente ricorso alla chirurgia pelvica in entrambe le patologie ⁵. È di estremo interesse il dato che associa l'aumento dei fattori di rischio cardiovascolare con una scadente **riserva ovarica**, documentabile mediante marcatori quali valori elevati di FSH in fase follicolare precoce, bassa conta dei follicoli antrali e valori ai limiti inferiori del metodo di misurazione dell'ormone antimulleriano (AMH), una glicoproteina secreta dai follicoli quiescenti in attesa della selezione ovulatoria. Tale evidenza è in linea con una solida letteratura che ha identificato nella **menopausa prematura spontanea** (prima dei 40 anni) e nella **menopausa iatrogena** un fattore potente di rischio vascolare e metaboli-

co, oltre che osseo, tanto più evidente quanto più la donna presenta sintomi menopausali significativi sul versante vasomotorio. Infatti le **vampate di calore moderate-severe** rappresentano un **bio-marcatore** molto sensibile dei rischi di salute a lungo termine correlabili alla carenza ormonale e una correzione della stessa, entro i primi 10 anni dall'età della menopausa, mediante terapie ormonali personalizzate è in grado di prevenirli sul versante vascolare favorendo pure la qualità della vita e la salute ossea⁹. I dati epidemiologici descrivono, infatti, un pareggio dei principali rischi cardio-cerebrovascolari tra i due sessi intorno ai 65 anni di età, a causa della perdita progressiva degli effetti benefici degli ormoni sessuali, in particolare degli estrogeni, legati, in senso generale, alla loro attività vasoattiva e metabolica molto potente in età fertile. In donne con prolungati stati di amenorrea di natura ipotalamica e bassi livelli estrogenici si è confermata l'evidenza di un maggior rischio vascolare in età più giovane¹⁰.

La selezione di una coorte di donne ad alto rischio come quella sovramenzionata, che ha per altro generalmente un maggior bisogno di terapie ormonali nella vita fertile e nella postmenopausa per contrastare sintomi e patologie, rappresenta una occasione unica di riduzione e sorveglianza dei rischi vascolari, utilizzando, qualora necessario,

approcci farmacologici e non farmacologici con il miglior rapporto rischio-beneficio possibile. Infine, nell'ottica della Medicina Genere-Specifica è davvero di fondamentale importanza ricordare che un atteggiamento aggressivo nella prevenzione del DMII esercita un impatto significativo soprattutto nella donna, dal momento che il rischio cardiovascolare è da 3 a 5 volte più alto rispetto alle donne non diabetiche, e il peso del diabete nell'insorgenza degli eventi vascolari e nelle loro complicanze è circa doppio nelle donne rispetto agli uomini, in particolar modo in età postmenopausale¹⁰. In conclusione, il controllo del peso corporeo e la promozione di stili di vita a basso rischio vascolare e metabolico fin dalla più tenera età (nel ventre materno) rappresentano una opportunità a basso costo per una prevenzione efficace di genere che investe anche altre aree della salute, in particolare sul piano oncologico, alla quale il **medico della riproduzione** può contribuire in modo proattivo operando di concerto con il medico di medicina generale.

Bibliografia

¹ Ostan R, Monti D, Guerresi P, et al. *Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine*. Clin Sci (Lond) 2016;130:1711-25.

² Ehrenthal DB, Catov JM. *Importance of engaging obstetrician/gynecologists in cardiovascular disease prevention*. Curr Opin Cardiol 2013;28:547-53.

³ ACOG Committee Opinion. No. 755. Committee on Gynecologic Practice. *Well-Woman Visit*. Obstet Gynecol 2018;132:e181-6.

⁴ Sciomer S, Moscucci F, Maffei S, et al. *Prevention of cardiovascular risk factors in women: the lifestyle paradox and stereotypes we need to defeat*. Eur J Prev Cardiol 2018 Oct 29;2047487318810560. doi: 10.1177/2047487318810560.

⁵ Senapati S. *Infertility: a marker of future health risk in women?* Fertil Steril 2018;110:783-9.

⁶ Welt CK, Carmina E. *Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4629-38.

⁷ Wenger NK. *Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors*. Am J Cardiol 2014;113:406-9.

⁸ Nappi RE, Albani F, Sances G, et al. *Headaches during pregnancy*. Curr Pain Headache Rep 2011;15:289-94.

⁹ Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. *Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases?* Climacteric 2017;20:306-12.

¹⁰ Stevenson JC. *A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement*. Maturitas 2011;70:197-205.

Il parere del Medico di Medicina Generale

I cambiamenti in atto nel panorama demografico mondiale e italiano, in particolare, impongono alla classe medica un'attenzione speciale alle patologie croniche, vista non solo la crescita dell'età media ma, soprattutto, la prevalenza delle più comuni malattie croniche relative alla sfera cardiovascolare (CV) e metabolica, prima di tutto, ma anche a quella osteoarticolare. Si impongono alla classe medica anche dei cambiamenti di visione e di comportamento con un maggior impegno sul versante della prevenzione e su quello della cura a lungo termine di patologie che possono durare anche più della metà della vita di una persona. La prevenzione è fondamentale per rallentare lo sviluppo di queste patologie e la loro cronicizzazione: i medici di medicina generale in questo campo sono un osservatorio privilegiato, avendo la possibilità di vedere i pazienti in molte occasioni anche in buona salute. Inoltre, le nuove organizzazioni della Medicina Generale, strutturate con personale di studio e infermieri, sono in grado di intercettare un maggior numero di pazienti e di fornire loro *counseling* strutturato sugli stili di vita sani, monitorando nel tempo i risultati degli sforzi intrapresi. Nella salute genere-specifica l'azione preventiva richiede anche una buona collaborazione con gli specialisti, che pur intercettando la donna in occasione di specifiche patologie, possono porre particolare attenzione a indicatori di possibili patologie CV, come, ad esempio, la sindrome dell'ovaio policistico, la preeclampsia gravidica o il diabete gravidico che, esordendo in età giovanile, rischiano di non essere tenute nella giusta considerazione come potenziali fattori di rischio. Considerare le diverse patologie della sfera femminile permetterà ai medici di famiglia di comporre un quadro di rischio CV più completo, anche in considerazione del fatto che i fattori di rischio (FDR) di norma considerati (fumo, indice di massa corporea, familiarità, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia...) non sempre permettono di collocare le donne in una fascia di rischio appropriata, visto che le complicanze nel genere femminile tendono a svilupparsi più tardi negli anni. Tutti gli operatori sanitari che vengano a contatto con le donne, in particolare in età postmenopausale, dovrebbero, quindi, essere preparati e attenti a un'accurata anamnesi ginecologica e a una ricerca dei FDR CV per comporre quel puzzle che permetta una corretta identificazione del rischio.

Raffaella Michieli
Segretario Nazionale SIMG

Integratori alimentari, i benefici nella dieta e in prevenzione primaria: le principali aree di salute

a cura di FederSalus



Pdf integrale
Position Paper
Integrazione Alimentare

bit.ly/positionpaper_integrazionealimentare



Le patologie croniche sono strettamente collegate all'avanzare dell'età e la loro gestione rappresenta la voce che maggiormente incide sui costi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In Italia, dove, secondo i dati ISTAT, l'invecchiamento della popolazione supera di qualche punto percentuale quello della media europea ed è in aumento, intervenire prima che la malattia si trasformi in un problema di salute diventa fondamentale. Promuovere la prevenzione primaria, attraverso alimentazione, attività fisica e stili di vita sani e, laddove questi non fossero sufficienti, valutare la possibilità di intervenire con un'integrazione alimentare sicura ed efficace: tutto questo può favorire l'*active aging* e ridurre in futuro il numero di

persone che si ammalano e necessitano di cure. In questo contesto, quindi, l'integratore alimentare può svolgere un ruolo chiave in fase di prevenzione primaria e nell'ambito di un corretto stile di vita favorendo il mantenimento dello stato di salute degli individui e contribuendo al contenimento dei costi del SSN.

Da un'indagine GfK emerge come i medici di medicina generale (MMG) rappresentino la prima figura di riferimento per il 38% dei consumatori di integratori alimentari, che in Italia sono in totale 32 milioni. A loro volta, gli MMG, secondo i dati dell'indagine, consigliano abitualmente integratori ai loro pazienti. Gli MMG mostrano infatti un elevato interesse a ricevere aggiornamenti costanti

sugli "studi clinici" relativi agli integratori alimentari e ad approfondire la conoscenza su questa tematica al fine di migliorare la capacità di utilizzo degli integratori alimentari nella propria attività. Gli integratori che rispondono a bisogni più complessi possono essere un valido strumento di prevenzione primaria, dunque laddove la malattia non si sia ancora manifestata.

Nel Position Paper FederSalus, dedicato ai medici di medicina generale, sono state individuate le cinque aree principali di intervento degli integratori alimentari: benessere cardio-metabolico, benessere muscolo-scheletrico, benessere mentale ed invecchiamento, benessere uro-ginecologico e benessere gastro-intestinale.

TABELLA I.

Ingredienti che presentano il Claim ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012.

Area cardio-metabolica		
Ingredienti	Dose	Claim Reg. 432/2012
Monacolina K	10 mg/die	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue
Fitosteroli	0,8 g/die 1,5-3 g/die	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue Riduzione della colesterolemia
Acido linoleico e alfa-linoleico	10 g/die per l'acido linoleico 2 g/die per l'acido alfa-linoleico	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue
Acidi grassi polinsaturi (EPA e DHA)	2 g/die	Mantenimento dei normali livelli di trigliceridi nel sangue
Beta-glucani	3 g/die	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue Riduzione della colesterolemia

TABELLA II.

Ingrediente presente nella lista delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del Ministero della Salute.

Area cardio-metabolica		
	Ingrediente	Effetto fisiologico di cui all'allegato 1 DM 9 luglio 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 "Sostanze e preparati vegetali ammessi"
	<i>Cynara cardunculus subsp. flavescens</i> Wiklund	<i>Folium</i> : metabolismo dei lipidi

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.

TABELLA III.

Ingredienti che presentano il Claim ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012.

Area muscolo-scheletrica		
	Ingredienti	Claim Reg. 432/2012
	Calcio e vitamina D	Calcio e vitamina D aiutano a ridurre la perdita di minerali delle ossa nelle donne in post-menopausa. La bassa densità minerale delle ossa è un fattore di rischio per le fratture osteoporotiche
	Calcio	Il calcio è necessario per il mantenimento di ossa normali Il calcio aiuta a ridurre la perdita di minerali delle ossa nelle donne in post-menopausa. La bassa densità minerale delle ossa è un fattore di rischio per le fratture osteoporotiche
	Vitamina D	La vitamina D aiuta a ridurre il rischio di caduta associato all'instabilità posturale e alla debolezza muscolare. La caduta è un fattore di rischio per le fratture ossee tra uomini e donne di età ≥ 60 anni
	Fosforo, magnesio, vitamina D, vitamina K, zinco	Contribuisce al mantenimento di ossa normali
	Potassio	Contribuisce alla normale funzione muscolare
	Rame	Contribuisce al mantenimento di tessuti connettivi normali
	Vitamina C	Contribuisce alla normale formazione del collagene per la normale funzione delle cartilagini Contribuisce alla normale formazione del collagene per la normale funzione delle ossa

Nota: Le indicazioni riportate in tabella possono essere impiegate solo per un alimento che è almeno una fonte degli ingredienti indicati come specificato nell'indicazione "FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]" di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006.

Area cardio-metabolica

Le malattie del cuore rappresentano ancora la principale causa di morte nel nostro Paese. Cattive abitudini alimentari, fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperglicemia, sindrome metabolica, diabete, sedentarietà, sovrappeso e obesità sono i principali fattori che aumentano il rischio. In prevenzione primaria è possibile ridurre il rischio cardiovascolare o mantenerlo a livello favorevole intervenendo sui fattori modificabili attraverso un sano stile di vita. Tra gli ingredienti attivi che sono dotati di un claim specifico ammesso per l'area del benessere cardio-metabolico vi sono il riso rosso fermentato, la berberina, i fitosteroli, gli acidi grassi polinsaturi, i beta-glucani e il carciofo. Un effetto positivo

nell'area del benessere cardio-metabolico è associato, in base alla letteratura scientifica, anche con riferimento ai probiotici e all'estratto di bergamotto.

Area muscolo-scheletrica

Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità. Purtroppo, i fattori di rischio più incidenti sono quelli non modificabili legati ad esempio all'età, alla familiarità, a fratture pregresse. Tra quelli modificabili si contano fumo, alcool, ridotta attività fisica. Una corretta alimentazione tuttavia è uno dei metodi di prevenzione più

importanti per l'osteopenia; oltre al calcio e alla vitamina D, un'adeguata assunzione di altri elementi minerali (fosforo, magnesio, potassio, rame, zinco) e vitamine (vitamina C, vitamina K) è stata associata a un miglioramento della salute delle ossa.

Area benessere mentale e invecchiamento

Negli ultimi anni le patologie neurodegenerative stanno aumentando in maniera esponenziale nei Paesi industrializzati. Cattiva alimentazione e sedentarietà, associata ad assenza di stimoli mentali e fattori di rischio cardiovascolari, possono aumentare la probabilità di comparsa di tali patologie. È associato come un'adeguata quantità

TABELLA IV.

Ingrediente presente nella lista delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del Ministero della Salute.

Area muscolo-scheletrica		
	Ingrediente	Effetto fisiologico di cui all'allegato 1 DM 9 luglio 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 "Sostanze e preparati vegetali ammessi"
	<i>Curcuma longa L.</i>	<i>Rhizoma</i> : funzionalità articolare

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.

TABELLA V.

Ingredienti che presentano il Claim ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012 e del Regolamento Europeo 440/2011.

Area benessere mentale e invecchiamento		
	Ingredienti	Claim Reg. 432/2012
Deficit cognitivo e psicologico	Ferro, iodio, zinco	Contribuisce alla normale funzione cognitiva
	Biotina, iodio, magnesio, niacina, potassio, rame, riboflavina (vitamina B2), tiamina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C	Contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso
	Acido pantotenico (vitamina B5)	Contribuisce a prestazioni mentali normali
	Biotina, folato, magnesio, niacina, tiamina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C	Contribuisce alla normale funzione psicologica
	DHA 250 mg/die	Contribuisce al mantenimento della normale funzione cerebrale
	DHA 200 mg/die	L'assunzione di DHA da parte della madre contribuisce al normale sviluppo cerebrale nel feto e nei lattanti allattati al seno

Nota: Le indicazioni relative alle vitamine e minerali riportati in tabella possono essere impiegate solo per un alimento che è almeno una fonte delle vitamine e minerali indicati come specificato nell'indicazione «FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]» di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006.

TABELLA VI.

Ingredienti presenti nella lista delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del Ministero della Salute.

Area benessere mentale e invecchiamento		
	Ingredienti	Effetti fisiologici di cui all'allegato 1 DM 9 luglio 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 "Sostanze e preparati vegetali ammessi"
Deficit cognitivo e psicologico	<i>Bacopa monnieri (L.) Wettst.</i>	<i>Herba, Summitas</i> : memoria e funzioni cognitive. Benessere mentale
	<i>Camellia sinensis (L.) Kuntze</i>	<i>Folium</i> : antiossidante. Tónico (stanchezza fisica, mentale)
	<i>Curcuma longa L.</i>	<i>Rhizoma</i> : antiossidante
	<i>Ginkgo biloba L.</i>	<i>Folium</i> : antiossidante. Memoria e funzioni cognitive. Normale circolazione del sangue. Funzionalità del microcircolo
	<i>Panax ginseng C.A. Mey.</i>	<i>Radix</i> : antiossidante. Tónico-adattogeno. Tónico (stanchezza fisica, mentale)
	<i>Salvia officinalis L.</i>	<i>Folium, Aetheroleum</i> : antiossidante. Tónico (stanchezza fisica, mentale)
	<i>Theobroma cacao L.</i>	<i>Semen</i> : antiossidante. Normale tono dell'umore

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.

di idonei nutrienti sia in grado di promuovere le attività cerebrali.

I modelli dietetici mediterranei (MDP) e i composti antiossidanti contenuti in alcuni di essi (polifenoli, vitamine C, E, B12,

folati e carotenoidi), possono contrastare gli effetti dannosi dello stress ossidativo nell'invecchiamento del cervello e, di conseguenza, ridurre il rischio di patologie neurodegenerative.

Area uro-ginecologica

Le infezioni delle vie urinarie interessano maggiormente le donne, circa l'80% ne soffre almeno una volta della vita. Gli uomini

TABELLA VII.

Ingrediente che presentano il Claim ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012.

Area uro-ginecologica		
	Ingredienti	Claim Reg. 432/2012
	Zinco	Contribuisce alla normale fertilità e alla normale riproduzione

Nota: L'indicazione relativa allo zinco può essere impiegata solo per un alimento che è almeno una fonte di zinco come specificato nell'indicazione «FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]» di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006.

TABELLA VIII.

Ingredienti presenti nella lista delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del Ministero della Salute.

Area uro-ginecologica		
	Ingredienti	Effetti fisiologici di cui all'allegato 1 DM 9 luglio 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 "Sostanze e preparati vegetali ammessi"
Benessere delle vie urinarie	<i>Agathosma betulina (P.J.Bergius) Pillans</i>	<i>Folium</i> : funzionalità delle vie urinarie. Funzionalità della prostata
	<i>Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.</i>	<i>Folium</i> : funzionalità delle vie urinarie
	<i>Betula Pubescens Ehrh.</i>	<i>Folium</i> : funzionalità delle vie urinarie
	<i>Juniperus communis L.</i>	<i>Semen</i> : funzionalità delle vie urinarie
	<i>Serenoa Repens (W. Bartram) Small</i>	<i>Fructus</i> : funzionalità della prostata. Funzionalità delle vie urinarie
	<i>Tribulus terrestris L.</i>	<i>Fructus</i> : funzionalità delle vie urinarie
	<i>*Vaccinium macrocarpon Aiton o Cranberry</i>	<i>Fructus</i> : funzionalità delle vie urinarie

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.

* Con riferimento a tale ingrediente, si ricorda che la Commissione Europea con la Decisione di esecuzione (UE) 2017/1445 ha concluso che il gruppo di prodotti la cui azione principale dovuta alle proantocianidine (PAC) presenti nei mirtilli rossi (*Vaccinium macrocarpon Aiton*) è la prevenzione ed il trattamento della cistite non rientra nella definizione di dispositivo medico di cui all'art. 1,2, lettera a) della direttiva 93/42/CEE. Tale conclusione è stata raggiunta sulla base della valutazione scientifica condotta da parte del *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* nel luglio 2016 che ha ritenuto "che l'azione principale voluta dal gruppo di prodotti (...) è esercitata probabilmente mediante mezzi farmacologici, poiché i metaboliti delle PAC e altri costituenti dei mirtilli rossi svolgono molto probabilmente un'attività farmacologica, mentre è altamente improbabile che l'azione dei PAC consista in un'azione meccanica (...)".

TABELLA IX.

Ingredienti che presentano il Claim ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012.

Area gastro-intestinale		
	Ingredienti	Claim Reg. 432/2012
	Vitamina E	Contribuisce a proteggere le cellule dallo stress ossidativo
	Lattulosio 10 g/die	Contribuisce ad accelerare il transito intestinale

Nota: Con riferimento alla vitamina E l'indicazione riportata in tabella può essere impiegata solo per un alimento che è almeno una fonte di vitamina E come specificato nell'indicazione «FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]» di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006.

iniziano a esserne interessati dopo i 50 anni. Tale area riguarda anche il benessere prostatico e la fertilità. Lo stress ossidativo (OS) rappresenta una delle cause più importanti di infertilità maschile. I fattori di rischio sono legati, tra l'altro, a componenti anatomiche, alla presenza di diabete, alla sfera sessuale, alla mancata compliance alla terapia. Il concetto di prevenzione primaria che è legata ad

abitudini comportamentali, igieniche e alimentari, viene necessariamente collegato al concetto di prevenzione di cronicità e recidività. La scelta di utilizzo di integratori alimentari ha avuto una notevole diffusione. Oltre a diverse sostanze presenti nella lista delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del Ministero della Salute a cui è associato un effetto fisiologico riconducibile al benessere

genito-urinario, è importante fare riferimento allo zinco che contribuisce alla normale fertilità e alla normale riproduzione.

Area gastro-intestinale

Le malattie gastroenterologiche hanno un impatto importante sulla salute della popolazione, sono infatti tra le prime cause di ricovero ospedaliero. Alimentazione scor-

TABELLA X.

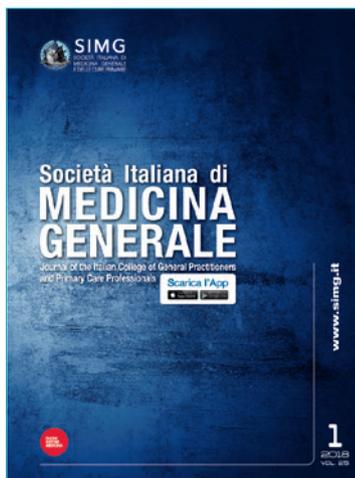
Ingredienti presenti nella lista delle “Sostanze e preparati vegetali ammessi” del Ministero della Salute.

Area gastro-intestinale		
	Ingredienti	Effetto fisiologico di cui all'allegato 1 DM 9 luglio 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 “Sostanze e preparati vegetali ammessi”
	<i>Aloe arborescens Mill.</i>	<i>Succus</i> : regolarità del transito intestinale. Funzione digestiva. Funzione epatica <i>Gel sine cute</i> : azione emolliente e lenitiva (sistema digerente)
	<i>Cassia Angustifolia VAHL.</i>	<i>Folium, Fructus</i> : regolarità del transito intestinale
	<i>Frangula dodonei Ard.</i>	<i>Cortex</i> : regolarità del transito intestinale. Funzione digestiva
	<i>Frangula Purshiana Cooper</i>	<i>Cortex</i> : regolarità del transito intestinale. Funzione digestiva

retta, sedentarietà, fumo, alcool, obesità e abuso di farmaci sono i fattori di rischio modificabili che influiscono sull'apparato gastro-intestinale e sul microbiota. In tutti i casi di disbiosi la supplementazione con integratori contenenti probiotici contribuisce a ristabilire l'equilibrio della microflora intestinale. La vitamina E, come potente antiossidante, ha ricevuto parere positivo dell'EFSA sul claim “contribuisce a proteggere le cellule dallo stress ossidativo”.

I fitoterapici della Tabella X sono inseriti dal Ministero della Salute come sostanze naturali con funzione di regolarizzazione del transito intestinale. Il lattulosio infine è uno zucchero tradizionalmente impiegato per risolvere i problemi di stipsi ed ha ottenuto parere positivo dall'EFSA in quanto “contribuisce ad accelerare il transito intestinale”. FederSalus è ampiamente impegnata in attività volte a migliorare le conoscenze scientifiche del medico sul tema degli

integratori alimentari. Accanto al position paper sul ruolo degli integratori alimentari dedicato agli MMG, patrocinato da SINut, 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.



Istruzioni per gli Autori



<https://goo.gl/P5PNws>

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

Le richieste di pubblicazione devono essere indirizzate alla **Direzione Editoriale e Scientifica** della Rivista (rivista@simg.it).

Articoli

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

Casi Clinici

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

Iconografia

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

Bibliografia Essenziale

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

HS - Newsletter

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



N.6 VOL.25 NOVEMBRE-DICEMBRE 2018

La prevalenza e la gestione del Linfedema nella Medicina Generale Italiana *Aurelio Sessa*..... 2

I pattern prescrittivi di allopurinolo e febuxostat sulla base dei criteri di rimborsabilità della Nota AIFA 91 e delle linee guida internazionali: un'analisi del database della Medicina Generale *Ettore Marconi, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi Giada Crescioli, Luca Parretti, Alfredo Vannacci, Gerardo Medea, Claudio Cricelli, Francesco Lapi*..... 6

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

Health Search Dashboard e Comunicazioni..... 9

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

La prevalenza e la gestione del Linfedema nella Medicina Generale Italiana

Secondo le linee guida Flebo-Linfologiche del 2016, redatte dalla Società Italiana di Flebologia (SIF) e dalla Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), **il Linfedema** è definito “una condizione patologica che si manifesta con edema distrettuale ad elevata concentrazione proteica interstiziale, alterazioni degenerative dei tessuti connettivi della cute e del sottocute, frequente riduzione delle funzioni immunitarie e conseguente significativa incidenza di infezioni, interessanti generalmente, ma non in maniera esclusiva, i tessuti molli soprafasciali”.



pag. 2

RICERCA INTERNAZIONALE

I pattern prescrittivi di allopurinolo e febuxostat sulla base dei criteri di rimborsabilità della Nota AIFA 91 e delle linee guida internazionali: un'analisi del database della Medicina Generale

La gotta è la causa più comune di artrite delle articolazioni periferiche, causata dal deposito all'interno e vicino alle articolazioni e ai tendini di cristalli di urato monosodico derivante dagli alti livelli di acido urico circolante (iperuricemia). In Italia si stima che **questa condizione riguardi circa lo 0,9% della popolazione**, con percentuali più elevate tra i maschi ultra 65enni e tra le donne in menopausa.



pag. 6

CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

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

La prevalenza e la gestione del Linfedema nella Medicina Generale Italiana

A cura del Dottor **Aurelio Sessa**

Panorama

Secondo le linee guida Flebo-Linfologiche del 2016, redatte dalla Società Italiana di Flebologia (SIF) e dalla Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), **il Linfedema** è definito “una condizione patologica che si manifesta con edema distrettuale ad elevata concentrazione proteica interstiziale, alterazioni degenerative dei tessuti connettivi della cute e del sottocute, frequente riduzione delle funzioni immunitarie e conseguente significativa incidenza di infezioni, interessanti generalmente, ma non in maniera esclusiva, i tessuti molli soprafasciali”. Pertanto, non è corretto considerare questa condizione come un segno o un sintomo, bensì è **una vera e propria patologia cronica causata da un difetto del sistema linfatico, a cui segue un accumulo di linfa nello spazio interstiziale.**

È possibile distinguere tra linfedema primario (o congenito) e secondario (o acquisito), ossia dovuto a cause estrinseche che hanno portato un individuo con sistema linfatico normale verso questa condizione, oppure che hanno scatenato una predisposizione del soggetto stesso. A prescindere dall'eziologia, **alla base di un edema periferico è sempre presente un'insufficienza linfatica**, che può essere dinamica (dovuta ad un'aumentata formazione del fluido interstiziale per motivi extralinfatici) e meccanica (causata da una ridotta capacità del sistema linfatico di riassorbimento e di trasporto).

La diagnosi di linfedema è essenzialmente clinica, e viene successivamente confermata dagli esami strumentali. L'iniziale valutazione medica prevede un'accurata anamnesi ed un attento esame clinico, volto ad

individuare le possibili cause scatenanti o la presenza di una storia familiare. Alla valutazione clinica può seguire il ricorso ad esami strumentali, tra cui la linfoscintigrafia. Questo esame, sebbene sia molto specifico per lo studio del sistema linfatico, non è altrettanto sensibile; pertanto, anche a causa del suo costo elevato, dovrebbe essere considerato un esame di secondo livello.

Per quanto riguarda l'evoluzione malattia, occorre considerare che il linfedema, in assenza di una precoce, adeguata e competente terapia decongestiva, è generalmente degenerativo. Di conseguenza, le più autorevoli linee guida riportano che **il gold standard terapeutico del linfedema è il trattamento fisico conservativo complesso o combinato** (complex decongestive physiotherapy, CDP). **Tale trattamento andrebbe intrapreso immediatamente in modo da scongiurare l'evoluzione della malattia ed evitare le sue complicanze**, che richiederebbero una gestione medica e chirurgica, con inevitabili aggravii sulla spesa sanitaria. A ciò va aggiunto che la presenza di altre condizioni patologiche, in particolare di tipo cardio- e cerebrovascolare, può influire sul decorso della malattia e, quindi, esse devono essere attentamente prese in considerazioni nel percorso del paziente.

Nonostante l'importanza di una diagnosi precoce e di un trattamento fisico/riabilitativo tempestivo, i pazienti affetti da linfedema, giungono spesso tardi alla diagnosi e, frequentemente, non vengono presi in carico mediante la stesura e l'implementazione di un progetto riabilitativo individuale (PRI).

Per garantire un'assistenza adeguata e di qualità del paziente con linfedema è

necessario dotarsi di appositi Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA), utili a favorire l'interazione tra i diversi setting assistenziali: ospedale, ambulatorio specialistico e ambulatorio del **Medico di Medicina Generale (MMG).** **Quest'ultimo, infatti, considerando che il fattore tempo è di estrema importanza per questa patologia, è strategico nell'individuazione precoce dei pazienti potenzialmente interessati, nonché nell'indirizzamento degli stessi all'interno di un adeguato percorso clinico e terapeutico.**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel mondo i casi di linfedema varino tra 140 e 250 milioni: per metà si tratta di linfedema primario, per un quarto di linfedema successivo ad intervento chirurgico per l'eradicazione di neoplasie maligne (in particolare tumore della mammella) e per il restante quarto si tratta di forme dovute a infestazione parassitaria. In Italia alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato che i linfedemi secondari spesso sono localizzati agli arti superiori, sono più frequenti delle forme primarie, il sesso maggiormente interessato è quello femminile e l'età più colpita è quella tra le III e la IV decade di vita. Questi dati, tuttavia, risultano ancora insufficienti per definire l'esatta epidemiologia del linfedema e il suo impatto in termini di salute e di impiego di risorse per il sistema sanitario.

Considerato che per questa condizione occorre ancora fare luce su diversi aspetti, il presente studio si è posto l'obiettivo di fotografare la prevalenza di linfedema e la sua gestione all'interno del setting della Medicina Generale Italiana, impiegando i dati contenuti nel database Health Search (HS) generati dagli stessi MMG.

Costruzione degli indicatori

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

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

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi di Linfedema (ICD9 CM: 457.1x) nel 2016;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2016.

Distribuzione (%) delle visite specialistiche richieste per i pazienti con Linfedema, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di richieste di visite specialistiche (suddivise per le diverse discipline) per i pazienti con una diagnosi di Linfedema (ICD9 CM: 457.1x) nell'anno 2016;
- **denominatore:** numero totale di visite specialistiche per i pazienti con una diagnosi di Linfedema (ICD9 CM: 457.1x) nel 2016.

Distribuzione (%) degli accertamenti richiesti per i pazienti con Linfedema, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di richieste accertamenti (suddivise per le diverse tipologie di accertamenti) per i pazienti con una diagnosi di Linfedema (ICD9 CM: 457.1x) nell'anno 2016;
- **denominatore:** numero totale di richieste accertamenti per i pazienti con una diagnosi di Linfedema (ICD9 CM: 457.1x) nell'anno 2016.

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

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di 1.065.065 assistiti degli 800 MMG ricercatori HS attivi al 31/12/2016, **sono stati identificati 4.774 soggetti con una diagnosi di linfedema, per una prevalenza di 0,45%**. La prevalenza di malattia è stata nettamente superiore nelle donne rispetto agli uomini (0,70% F vs. 0,18% M). Inoltre, essa aumenta in maniera costante al crescere dell'età, raggiungendo il picco nella popolazione ultra 85enne, sia femminile (1,72%), sia maschile (0,90%) (Figura 1).

La distribuzione geografica della malattia, evidenzia un gradiente Nord-Sud delle stime di prevalenza. Infatti, fatta eccezione per l'Emilia Romagna (0,54%), la prevalenza aumenta andando dalle regioni del Nord verso quelle del Sud, con i valori più elevati in Puglia (0,75%), Campania (0,66%), Basilicata (0,54%) e Sicilia (0,52%) (Figura 2).

Per ciò che concerne la gestione della malattia, la distribuzione delle diverse tipologie di visite specialistiche richieste evidenzia che, quando il MMG ricorre a uno specialista (116 richieste di visite specialistiche nel 2016 per i pazienti con linfedema), nel 56,1% dei casi richiede una visita fisiatrica, nel 15,5% una visita cardiologica e nel 5,2% una visita chirurgovascolare (Figura 3).

Analizzando la distribuzione delle richieste di accertamenti (480 richieste nel 2016 per i pazienti con linfedema), nel 73,8% si è trattato di esami di laboratorio, nel 24,0% di una richiesta di Rx e nell'1,0% di una richiesta di counselling per la modifica degli stili di vita (Figura 4).

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

Figura 1. Prevalenza lifetime (%) di Linfedema nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS. Distribuzione per Regione. Anno 2016

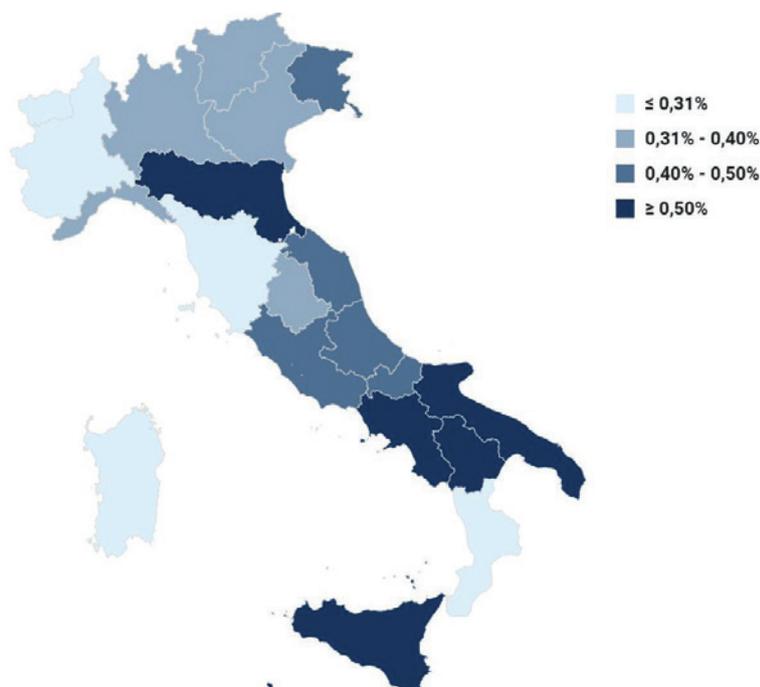


Figura 2. Prevalenza lifetime (%) di Linfedema nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS. Distribuzione per sesso e fasce di età. Anno 2016

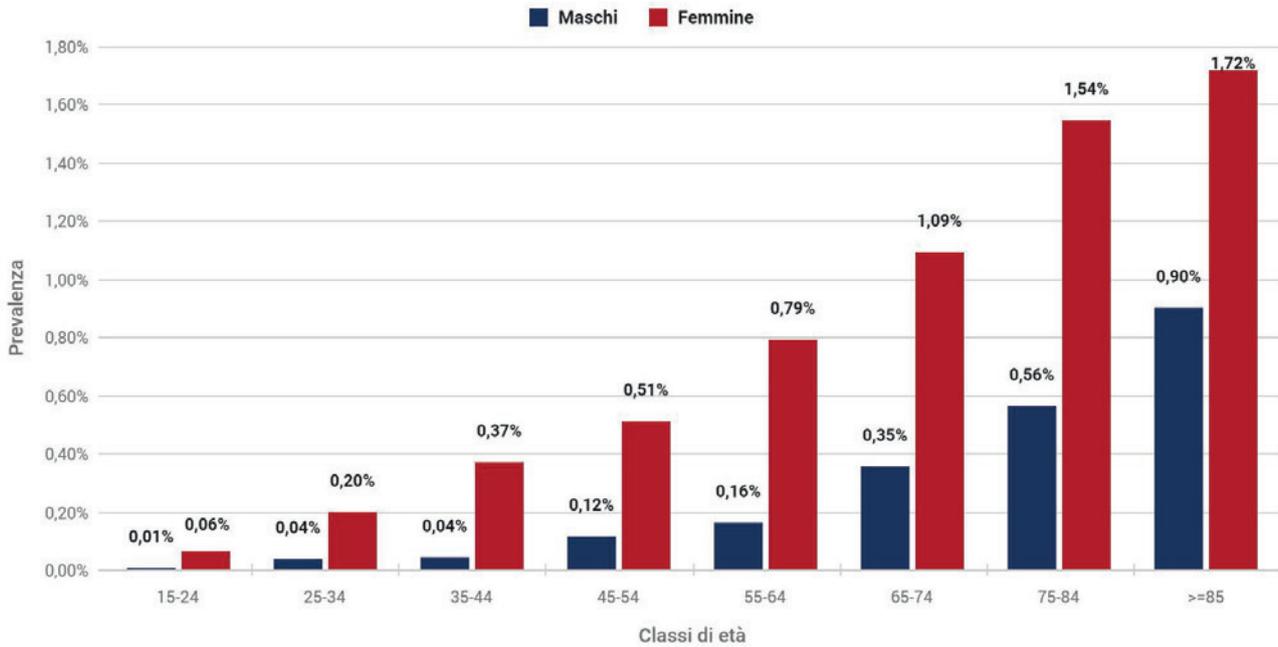


Figura 3. Distribuzione (%) delle Visite Specialistiche richieste per i pazienti con Linfedema in carico agli 800 medici HS. Anno 2016

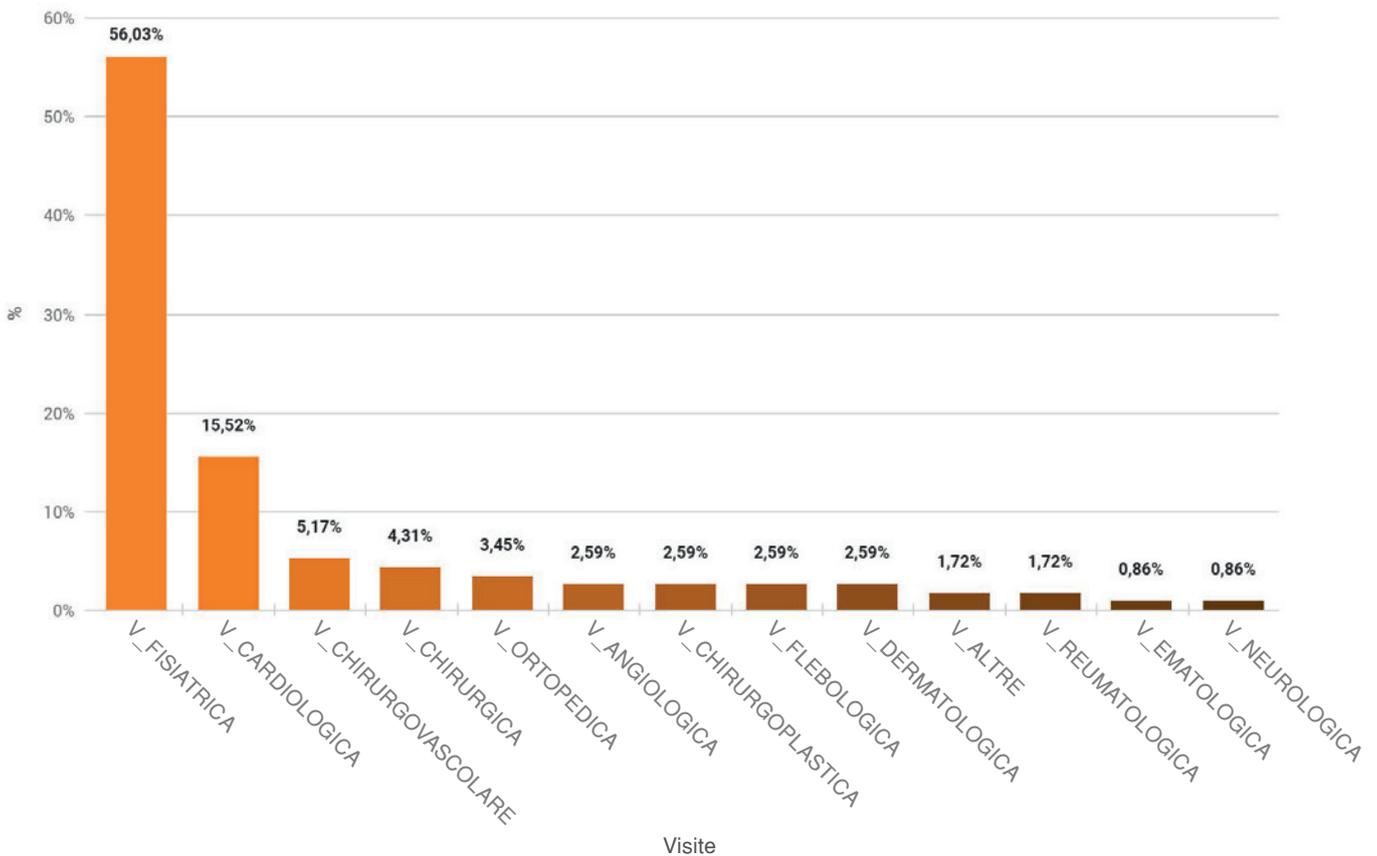
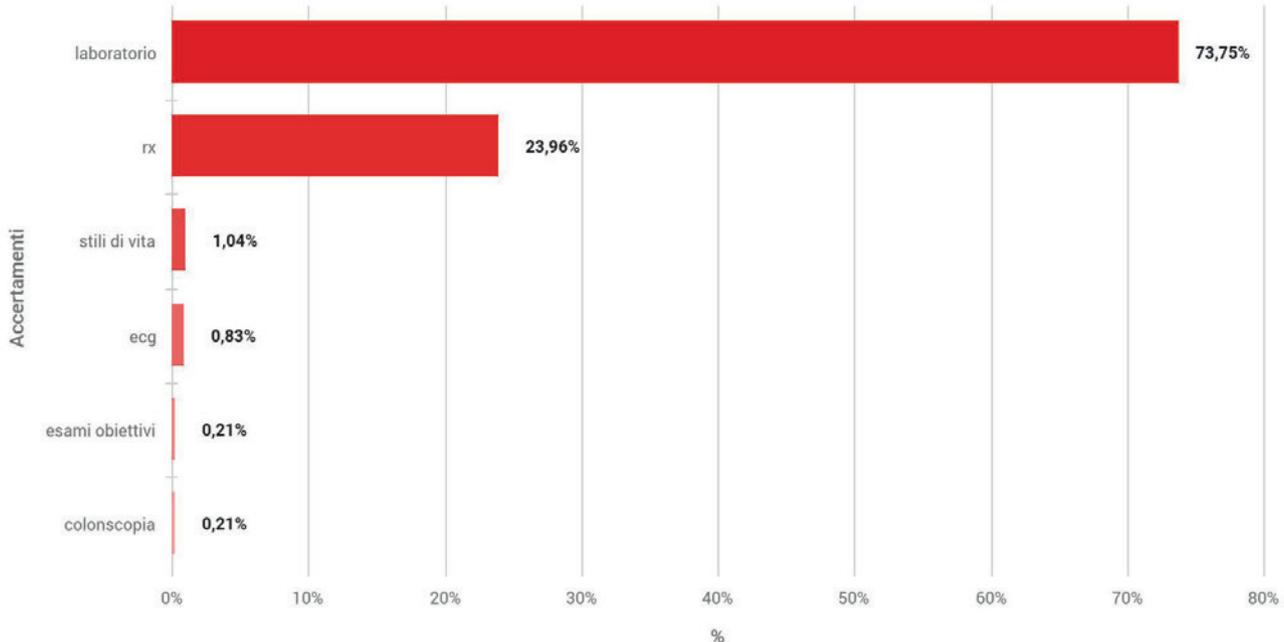


Figura 4. Distribuzione (%) degli accertamenti richiesti per i pazienti con Linfedema in carico agli 800 medici HS. Anno 2016



Il parere del Medico di Medicina Generale

I dati di Health Search indicano che il linfedema è una patologia poco prevalente ed incidente, in cui un MMG con mille assistiti può annoverare da 3 a 5 pazienti con questa diagnosi e un nuovo paziente ogni 3 anni. La maggior parte delle consulenze specialistiche sono in ambito fisiatrico e rivolte a pazienti di sesso femminile; il che denota che i pazienti con questa diagnosi siano nella maggior parte dei casi secondari a neoplasie mammarie trattate con linfadenectomie dei cavi ascellari, che necessitano poi di trattamenti compressivi e drenanti.

Solo una parte delle diagnosi di linfedema è correlata a patologie

specifiche (neoplasia della mammella per il linfedema dell'arto superiore e neoplasia nella regione pelvica per il linfedema degli arti inferiori). Un'altra parte, invece, non è correlata a diagnosi ben definite o ancora in fase di definizione, oppure è risolta senza una diagnosi precisa. C'è poi una parte di linfedemi secondari a patologie in ambito reumatologico (artrite reumatoide o artrite psoriasica), dove il linfedema può essere anche monolaterale. Alcuni casi di linfedemi secondari possono essere presenti in pazienti provenienti da zone endemiche con storia di filariosi.

Fra le visite specialistiche, tra quelle fisiatriche e quelle del chirurgo vascolare, ci sono anche le visite cardiologiche e, nell'ambito delle indagini

biumorali, dopo esami della funzionalità renale e il protidogramma; c'è anche il peptide nautriretico atriale; il che indica che una parte di diagnosi di linfedema non sono tali, ma si tratta probabilmente di edemi degli arti inferiori da insufficienza cardiaca.

Ci si può chiedere quindi se, alla luce di quanto sopra riportato, può essere che venga riportato in cartella una diagnosi di linfedema che non è tale. Pertanto, sarebbe opportuno una definizione clinica di "caso" e conoscere quali sono le indagini "gold standard" per confermarla (linfoscintigrafia?) e sapere anche chi è lo specialista di riferimento, pur riconoscendo che tale problema clinico è multidisciplinare.

Per approfondire

- Ebner H, Stillo F, Lanza G et al. **Linee guida flebo-linfologiche SIF-SICVE 2016 della Società Italiana di Flebologia e della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare**. Minerva Cardioangiologica 2016 August;64(4 Suppl 2):1-80.
- International Society of Lymphology. **The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology**. Lymphology. 2013 Mar;46(1):1-11.
- Conferenza Stato-Regioni. **Linee di indirizzo su linfedema ed altre patologie correlate al sistema linfatico**. Repertorio Atti n.: 159/CSR del 15/09/2016.

I pattern prescrittivi di allopurinolo e febuxostat sulla base dei criteri di rimborsabilità della Nota AIFA 91 e delle linee guida internazionali: un'analisi del database della Medicina Generale

Ettore Marconi, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi Giada Crescioli, Luca Parretti, Alfredo Vannacci, Gerardo Medea, Claudio Cricelli, Francesco Lapi

tratto da *Current Medical Research and Opinion*

sito web: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1541315>

Il contesto

La gotta è la causa più comune di artrite delle articolazioni periferiche, causata dal deposito all'interno e vicino alle articolazioni e ai tendini di cristalli di urato monosodico derivante dagli alti livelli di acido urico circolante (iperuricemia). In Italia si stima che **questa condizione riguardi circa lo 0,9% della popolazione**, con percentuali più elevate tra i maschi ultra 65enni e tra le donne in menopausa. I fattori che possono accentuare questo problema clinico risiedono nella presenza di comorbidità (patologie renali e cardio-metaboliche), abitudini alimentari (dieta ricca di purine e aumento del consumo di alcol), uso di alcuni farmaci (diuretici, antiipertensivi, ciclosporina e aspirina a basse dosi) e, in rari casi, anche da alcune alterazioni genetiche.

Il **trattamento dell'iperuricemia è volto alla riduzione dei livelli dell'acido urico circolante e prevede l'utilizzo di allopurinolo e febuxostat** (quest'ultimo entrato in commercio nel 2011). **Secondo le linee guida europee** (EULAR - European League Against Rheumatism e BSR - British Society for Rheumatology) **l'allopurinolo dovrebbe essere impiegato in prima linea, mentre il febuxostat dovrebbe essere prescritto solo a seguito del fallimento di una precedente terapia con allopurinolo (seconda linea), o nei pazienti che non possono assumere tale farmaco per presenza di controindicazioni o intolleranze**. Sulla base di queste raccomandazioni, in Italia è in vigore la

Nota AIFA 91 che limita la rimborsabilità a carico SSN di febuxostat "nei soggetti nei quali l'allopurinolo sia controindicato (ipersensibilità nota) o che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o che siano intolleranti ad esso".

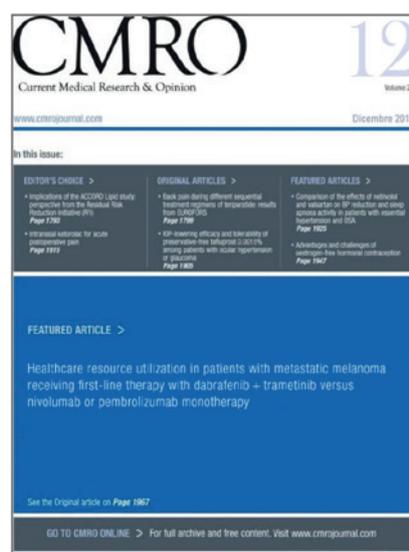
Queste raccomandazioni configgono con quanto consigliato dall'American College of Rheumatology (ACR) che, invece, pone il febuxostat in prima linea al pari

dei comportamenti prescrittivi dei MMG italiani, in relazione alla scelta tra allopurinolo e febuxostat, **la SIMG, in collaborazione con le Università di Firenze e Perugia, ha condotto un'analisi volta a studiare le caratteristiche dei soggetti che ricevono dal MMG una prescrizione di questi farmaci e studiarne quindi l'aderenza alla Nota AIFA 91 e alle linee guida internazionali**. Analizzando il database Health Search (HS), nel periodo 2011 e 2016, sono stati individuati 44.257 pazienti con una prescrizione di allopurinolo e 5.837 pazienti con una prescrizione di febuxostat. Pertanto, **l'allopurinolo è stato di gran lunga preferito al febuxostat per il trattamento dell'iperuricemia**.

Tra i pazienti in trattamento con febuxostat, il 74% aveva ricevuto il farmaco solo a seguito di una precedente terapia con allopurinolo (seconda linea), mentre il restante 26% come prima linea.

Dei 4.321 pazienti che ricevevano febuxostat come seconda linea, il 91% rispondeva ad almeno uno dei criteri stabiliti dalla Nota AIFA 91. Nello specifico, 3.994 soggetti presentavano livelli di acido urico non adeguatamente controllati, 545 attacchi acuti di gotta e 398 intolleranza o controindicazioni all'allopurinolo. Quindi, **l'iperuricemia è stata la motivazione principale alla base dello switch da allopurinolo a febuxostat**.

Analizzando le caratteristiche dei 1.516 pazienti che avevano ricevuto il febuxostat come prima linea di trattamento, è emerso che tale scelta era stata dettata



dell'allopurinolo. **Questa eterogeneità di raccomandazioni, potrebbe generare differenti comportamenti prescrittivi dei clinici, in particolare dei Medici di Medicina Generale (MMG) che sono chiamati a gestire la terapia della gotta sul territorio.**

Lo studio

Allo scopo di descrivere il quadro dettagliato

dalla presenza di condizioni cliniche quali diabete mellito e ridotta funzionalità renale (riduzione moderata o grave della velocità di filtrazione glomerulare). Entrambe queste condizioni cliniche possono far sì che, per controllare i livelli di acido urico circolante, sia necessario un importante incremento del dosaggio di allopurinolo, con conseguente aumento del rischio di eventi avversi associati a questo farmaco (reazioni cutanee gravi, vasculiti e danni a carico della funzionalità epatica e renale). Sulla base di questi risultati gli autori hanno concluso che i **MMG italiani, quando prescrivono il febuxostat, lo fanno in gran parte in accordo a quanto stabilito dalla Nota AIFA 91. Nella restante quota di prescrizioni di febuxostat che non rientrano nelle limitazioni di tale provvedimento regolatorio, è possibile riconoscere che la scelta prescrittiva è dettata da motivazioni cliniche riportate**

tra le raccomandazioni delle linee guida internazionali.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

L'analisi descritta permette di giungere a un quadro dettagliato delle modalità prescrittive di allopurinolo e febuxostat da parte dei MMG italiani; ciò allo scopo di studiare le motivazioni cliniche alla base di una determinata scelta prescrittiva. **È stato possibile condurre questo studio solo grazie alle peculiarità della fonte di dati impiegata; il database HS.** Infatti esso, per ogni singolo individuo, consente di collegare alle informazioni sulle prescrizioni e sulle diagnosi (entrambe appositamente codificate), anche gli esiti degli esami laboratoristici (in particolare i livelli di acido urico circolante), la presenza di comorbidità ed eventuali dettagli clinici riportati nel

diario clinico dal MMG. **Questa variegata tipologia di dati rende il database HS unico sul territorio nazionale italiano e permette di valutare la quota di prescrizioni aderenti a quanto stabilito dalle disposizioni regolatorie e di indagare le reali motivazioni cliniche che sottendono ad eventuali scostamenti dalle stesse.** Di particolare rilevanza è la possibilità di studiare, tramite il database HS, le eventuali intolleranze a un dato trattamento o il mancato raggiungimento del target prefissato (nel caso specifico, il controllo dei livelli acido urico circolante). In conclusione, **questo studio conferma l'estrema utilità del database HS, sia ai fini della ricerca internazionale, sia per le scelte di carattere regolatorio e di valutazione dell'appropriatezza d'uso dei farmaci.**

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.



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

www.healthsearch.it/dashboard



Comunicazioni



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

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



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00 IVA

GRATUITO

Canone annuo: € 200,00 IVA

€ 100+IVA

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

La coltura cellulare: una piattaforma innovativa per i vaccini antinfluenzali più efficaci

Silvia Cocchio, Vincenzo Baldo

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

Riassunto. Rispetto alla tradizionale crescita nelle uova, la produzione di vaccini mediante coltura cellulare rappresenta un'innovazione che riduce la possibile insorgenza di mutazioni dovute all'adattamento dei ceppi vaccinali durante la crescita nelle uova (*egg-adaptive*). Tali mutazioni sono particolarmente rilevanti per il ceppo H3N2. I dati di letteratura indicano come i vaccini antinfluenzali ottenuti mediante coltura cellulare presentino un ottimo profilo di immunogenicità e di sicurezza. I primi risultati del loro utilizzo hanno inoltre evidenziato, in relazione al ceppo circolante, una buona efficacia sul campo. Da considerare inoltre l'efficienza produttiva della nuova piattaforma, sia in termini virologici che logistico-organizzativi.

Introduzione

In Italia, l'influenza rimane ancora la terza causa di morte per malattie infettive. In Europa, nonostante la disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci, si colloca al primo posto in termini di impatto socio-economico¹.

I virus influenzali sono virus a RNA, appartenenti alla famiglia degli *Orthomyxoviridae*; in relazione alla nucleoproteina e alla proteina della matrice, vengono classificati in tre tipi (A, B e C). I virus di tipo A e B possono causare le epidemie stagionali, mentre il tipo C raramente colpisce l'uomo e probabilmente il maggiore numero di casi si presenta in modo subclinico. Sulla base di due glicoproteine di superficie, l'emoagglutinina (H) e la neuraminidasi (N), il virus di tipo A si suddivide ulteriormente in sottotipi. Ad oggi, sono noti 18 sottotipi di emoagglutinina (H1-H18) e 11 sottotipi di neuraminidasi (N1-N11). Tuttavia, negli ultimi anni i ceppi appartenenti a H1N1 pandemico (H1N1pdm09) e H3N2 dominano la scena epidemiologica mondiale. Il virus del tipo B si classifica invece in due *lineage*, Victoria e Yamagata².

Una caratteristica epidemiologica importante dei virus influenzali è la loro capacità di "cambiare". Mutazioni puntiformi danno origine a varianti antigeniche minori (*antigenic drift*), rappresentano un evento frequente e sono responsabili delle epidemie stagionali. Invece, importanti

riarrangiamenti genetici tra virus umani e animali (*antigenic shift*) danno origine a nuovi sottotipi virali che possono dare luogo a forme influenzali pandemiche; tale fenomeno è esclusivo per i virus di tipo A². È importante sottolineare che rispetto ai ceppi H1N1 e B, quelli appartenenti all'H3N2 possono più frequentemente mutare², inoltre i dati evidenziano come in Italia, durante le stagioni dominate dalla circolazione del ceppo H3N2, vi sia un eccesso di mortalità 3-4 volte superiore rispetto a quella registrata nelle stagioni in cui circolano i ceppi H1N1 o B³. La maggior parte dei vaccini antinfluenzali, compresi tutti quelli attualmente disponibili in Italia, sono inattivati e prodotti nelle uova embrionate di pollo. Essi hanno dimostrato il loro grande valore nel ridurre l'impatto delle epidemie stagionali, tuttavia presentano ancora alcuni importanti limiti che rendono necessaria una continua ricerca di vaccini sempre più efficaci.

Il presente lavoro ha come obiettivo quello di sintetizzare i principali limiti correlati alla produzione e all'efficacia dei vaccini anti-influenzali ("tradizionali") valutando le possibili soluzioni a disposizione al fine di fornire uno strumento utile ai decisori Regionali e Nazionali. Inoltre ne viene analizzato il processo di produzione su coltura cellulare e riportati i primi risultati di efficacia sul campo.

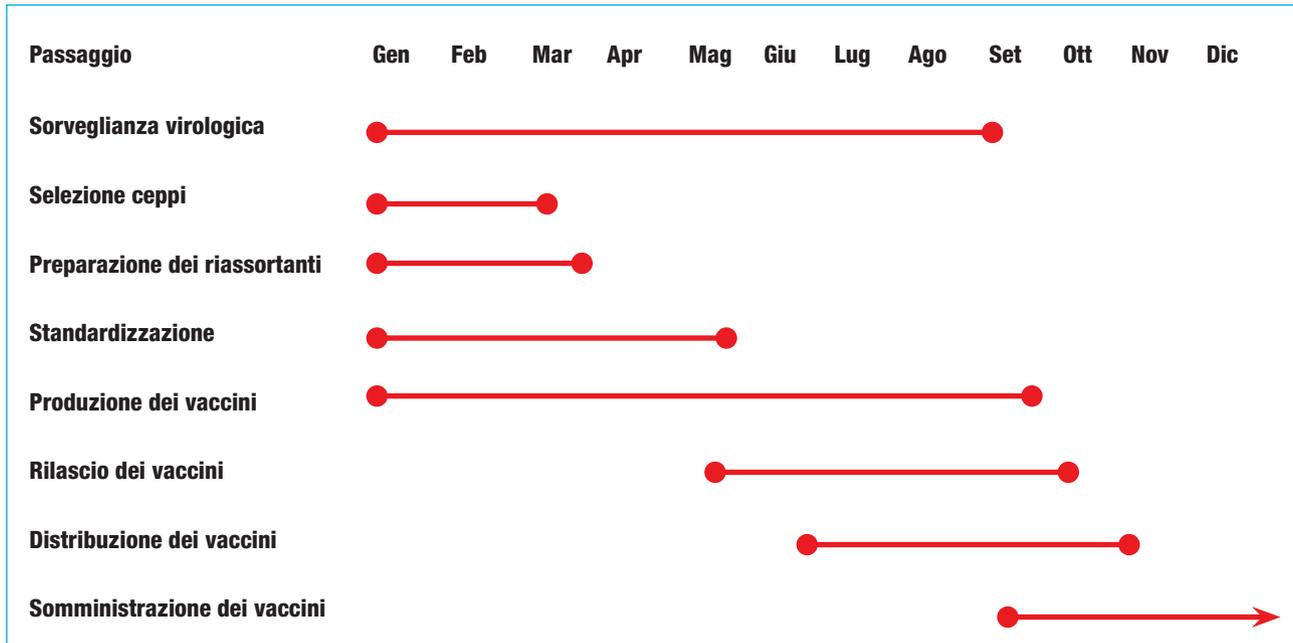
Il processo "tradizionale": le uova e la produzione dei vaccini antinfluenzali

Il processo produttivo *tradizionale* dei vaccini antinfluenzali presenta alcune caratteristiche peculiari: la stagionalità, ovvero la necessità di un annuale aggiornamento della composizione basata sui dati di sorveglianza e il coinvolgimento di diversi attori, dagli esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ai produttori dei vaccini^{4,5}. La Figura 1 riporta le fasi del processo produttivo "tradizionale".

Il processo inizia con un'analisi genetica e antigenica dei ceppi che circolano sia nella popolazione umana sia in quella animale (specialmente quella aviaria e suina) eseguita dalla rete di **sorveglianza** dell'OMS. Successivamente, questi dati vengono analizzati dai centri collaborativi dell'OMS (in febbraio per l'emisfero nord e in settembre per quello sud) permettendo agli esperti dell'OMS di **selezionare** quali ceppi debbano essere utilizzati per la produzione dei vaccini stagionali. Un limite importante, che riguarda soprattutto i ceppi H1N1 e H3N2, è rappresentato dalla scarsa capacità di isolamento e di crescita nelle uova degli stessi ceppi; per questo motivo, vengono sottoposti ad un processo di **riassortimento genetico** con i ceppi *master* (particolari virus influenzali che ne migliorano la capacità replicativa nelle uova embrionate)⁵. Una volta stabilita la somiglianza dei ceppi

FIGURA 1.

Il ciclo annuale della produzione dei vaccini antinfluenzali stagionali (da Fiore et al., 2013, mod.)⁴.



selezionati a quelli circolanti, l'OMS invia i ceppi candidati "verosimilmente adatti" ai produttori dei vaccini. Da questo momento, i produttori dei vaccini hanno circa 6 mesi per sviluppare e consegnare i loro prodotti alle Aziende Sanitarie. La previsione da parte dell'OMS dei ceppi che circoleranno, anticipa di diversi mesi l'arrivo della stagione influenzale; è quindi essenziale che ogni passaggio sia regolamentato dalle Agenzie nazionali e sovranazionali^{4,5}.

Le problematiche del processo produttivo "tradizionale" (su uova)

Sebbene il processo produttivo "tradizionale" sia affidabile e ben standardizzato, esso presenta alcune limiti intrinseci:⁶

1. **la dipendenza dalla fornitura delle uova embrionate:** necessità di reperire la materia prima (ovvero milioni di uova embrionate) con sufficiente anticipo. In alcune situazioni, come in caso di epidemie di influenza aviaria nel pollame, la disponibilità di uova embrionate può essere insufficiente;
2. **la bassa flessibilità:** le uova devono essere ordinate dal produttore diversi mesi prima. In caso di pandemia, l'improvvisa e urgente richiesta di vaccini

non potrà essere soddisfatta in tempi sufficientemente brevi;

3. **la frequente impossibilità di isolare il virus nelle uova embrionate:** negli ultimi anni, la possibilità di isolare i ceppi influenzali (soprattutto il ceppo H3N2) è peggiorata. Di conseguenza, essendo diminuito il numero di ceppi candidati ad essere inclusi nei vaccini, si riduce la probabilità di effettuare "la scelta migliore";
4. **le mutazioni egg-adaptive:** l'alterazione della struttura del ceppo vaccinale durante i passaggi seriali di crescita nelle uova. Tali mutazioni adattative ne riducono l'efficacia vaccinale, in particolare modo per il ceppo H3N2, in relazione alle caratteristiche virologiche.

Evidenze delle mutazioni egg-adaptive e riduzione dell'efficacia dei vaccini non adiuvati

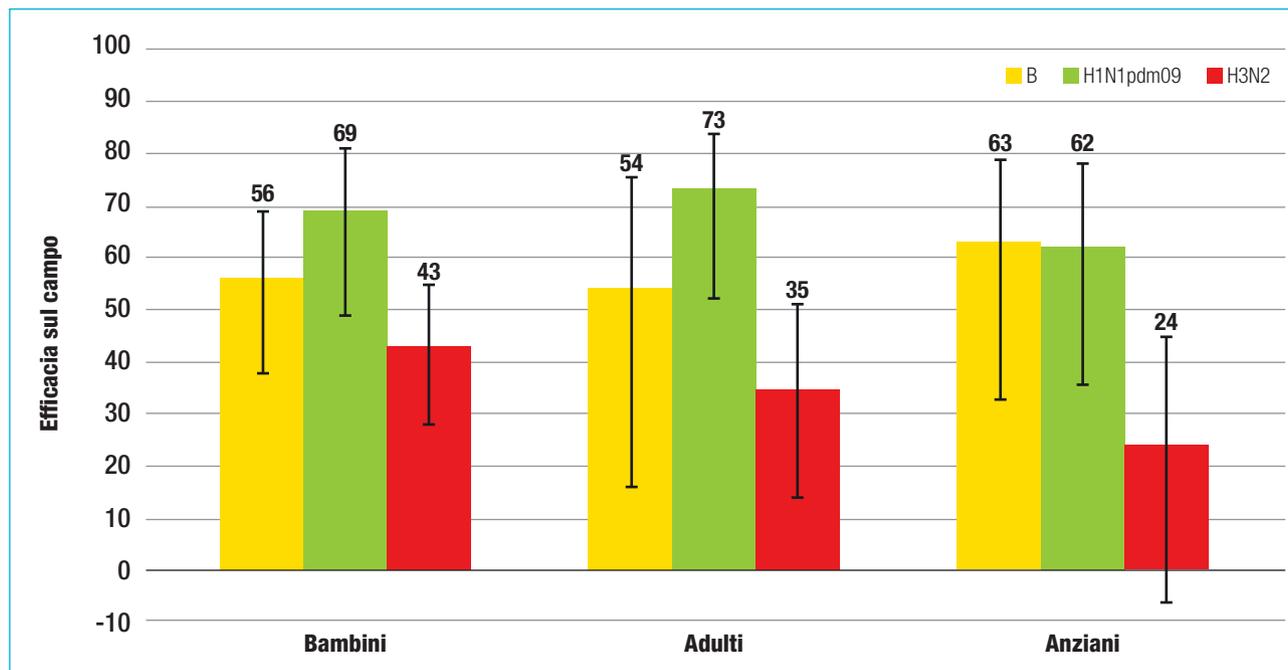
Per la sua importanza in termini di Sanità Pubblica, l'impatto delle mutazioni egg-adaptive sull'efficacia dei vaccini non adiuvati, è stato oggetto di studio da parte del mondo scientifico. Negli ultimi dieci anni, sono stati condotti diversi studi che

hanno evidenziato una **bassa efficacia sul campo dei vaccini influenzali non adiuvati contro il virus H3N2**. I risultati di una recente meta-analisi⁷ che ha preso in considerazione 56 studi, hanno evidenziato, negli adulti, un'efficacia dei vaccini non adiuvati del 54% per il ceppo B, del 73% per l'H1N1 pandemico; per il ceppo H3N2 invece è stata rilevata un'efficacia significativamente inferiore per tutte le fasce di età (Fig. 2).

L'efficacia vaccinale dipende dal grado di *match* e/o *mismatch* tra i ceppi circolanti e quelli vaccinali, ossia dal grado di sovrapposizione a livello antigenico e/o genetico dei ceppi influenzali. Differenze nella struttura degli stessi sono determinate dal *drift* antigenico⁸. La **bassa efficacia vaccinale nei confronti del virus H3N2** che si è verificata durante la stagione 2012-2013, è stata **imputata al processo produttivo dei vaccini stessi** e non al *drift* "naturale"⁸. Questo significa che, **il ceppo originariamente isolato nell'uomo e successivamente raccomandato ad essere incluso nella preparazione del vaccino, si è adattato per sopravvivere in una classe di vertebrati completamente diversa, cioè nell'uovo di pollo (mutazioni egg-adaptive)**. Durante i passaggi seriali del virus umano nelle uova, il ceppo candidato va incontro

FIGURA 2.

Efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali stagionali non adiuvati, per ceppo e classe di età (da Belongia et al., 2016, mod.)⁷.



a mutazioni che ne migliorano la capacità di “adattarsi” alle cellule del pollo. Si tratta di semplici **sostituzioni amminoacidiche ubicate in aree vicine al sito di legame al recettore dell’emoagglutinina che rappresenta il bersaglio principale degli anticorpi neutralizzanti il virus**. Le mutazioni *egg-adaptive* determinano una minore avidità degli anticorpi e possono di conseguenza compromettere l’efficacia dei vaccini⁸⁻¹¹.

Nello specifico, durante la stagione 2012-2013⁸, nonostante il ceppo vaccinale H3N2 avesse mostrato solo tre mutazioni rispetto al ceppo raccomandato dall’OMS, l’efficacia vaccinale è risultata comunque bassa.

La stagione influenzale 2016-2017, caratterizzata dalla predominante circolazione del ceppo H3N2, ha confermato la ridotta efficacia dei vaccini non adiuvati, indotta dalle mutazioni *egg-adaptive*; questo ha indotto la ricerca di piattaforme alternative⁹.

Infine, anche nella stagione 2017/18 l’efficacia vaccinale contro l’H3N2 è stata particolarmente bassa nei diversi Paesi, tra cui gli Stati Uniti, in cui è stata predominante la circolazione del ceppo H3N2. Le analisi **non hanno evidenziato un drift “naturale”**, questo significa che il ceppo H3N2 sele-

zionato dagli esperti dell’OMS era congruo rispetto al ceppo circolante. Più di un terzo dei ceppi H3N2 isolati è risultato antigenicamente diverso dal ceppo di riferimento utilizzato per la produzione dei vaccini “tradizionali” confermando l’importante impatto che le mutazioni *egg-adaptive* hanno avuto sull’efficacia vaccinale¹¹.

Quali sono le strategie vaccinali attualmente disponibili in Italia in grado di ridurre l’impatto negativo del mismatch?

Per la stagione 2017-2018, in Italia, sono disponibili tre tipologie di vaccini: il vaccino trivalente, il vaccino trivalente adiuvato e il vaccino quadrivalente¹².

Diversi studi hanno dimostrato che il vaccino adiuvato, grazie all’azione dell’adiuvante MF59[®], è in grado di indurre una maggiore risposta immune verso i ceppi “driftati”. Tale vantaggio si rivela particolarmente utile verso i ceppi H3N2 che mutano più frequentemente ma anche verso i ceppi appartenenti ai diversi *lineage* del virus B. In altre parole, **il vaccino adiuvato che è attualmente indicato per gli over 65, è**

potenzialmente in grado di offrire una maggiore protezione verso i ceppi circolanti che differiscono da quelli inclusi nel vaccino¹³.

Per quanto attiene i vaccini quadrivalenti, essi includono entrambi i *lineage* del ceppo B offrendo pertanto una protezione più ampia esclusivamente per il ceppo B¹². Il vantaggio delle formulazioni quadrivalenti **si mostra particolarmente evidente nelle fasce di età giovani**, soprattutto in quella 5-14 anni, dove è più frequente la circolazione del virus B, come risulta dai dati di sorveglianza del lungo periodo¹⁴.

Le raccomandazioni della Circolare Ministeriale per la prevenzione dell’influenza nella stagione 2018-2019 confermano tali indicazioni¹². In particolare, il vaccino adiuvato è preferibilmente indicato per la popolazione con età ≥ 75 anni (“*dato il peso della malattia influenzale da virus A/H3N2... e l’evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età*”). Il vaccino quadrivalente è invece preferibile per le fasce di età più giovani (“*considerato l’impatto della malattia influenzale... e il potenziale di mismatch tra il ceppo circolante predominante dell’influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente*”).

Va sottolineato come, indipendentemente

TABELLA I.

Confronto tra i vaccini prodotti su uova e su coltura cellulare ^{6,11}.

Caratteristica	Vaccini prodotti su uova	Vaccini prodotti in coltura cellulare
Disponibilità di “materie prime”	Generalmente sufficiente, tuttavia esiste il rischio che la produzione dei vaccini non sia soddisfatta in tempi brevi	Materiale prontamente disponibile, essendo la coltura cellulare continua
Disponibilità dei ceppi vaccinali “candidati” da includere nel vaccino	In numero spesso non congruo a garantire “la scelta migliore”	In numero congruo tale da permettere “la scelta migliore”
Rischio di mutazioni <i>egg-adaptive</i> con la conseguente riduzione dell’efficacia vaccinale	Alto (soprattutto per il ceppo H3N2)	Assente
Processo produttivo	Altamente standardizzato; alcuni passaggi sono a rischio di contaminazione batterica; richiesto l’uso di antibiotici	Altamente standardizzato; il processo produttivo avviene nei bioreattori a sistema chiuso; non contiene alcuna traccia di antibiotici

dal ceppo circolante, tutti e tre i tipi di vaccini disponibili, sono prodotti mediante la tecnica tradizionale (uova) e pertanto persiste il problema delle mutazioni *egg-adaptive*.

La coltura cellulare: piattaforma innovativa che può superare le problematiche dovute alle mutazioni *egg-adaptive*

La coltura cellulare rappresenta una **piattaforma alternativa** rispetto alla tecnologia tradizionale che utilizza cellule di mammifero, superando il limite della dipendenza della fornitura di milioni di uova embrionate. Gli ulteriori vantaggi della produzione su coltura cellulare consistono nel ridotto rischio di contaminazione, nell’assenza di possibili tracce di componenti delle uova e nella non necessità di dovere ricorrere all’impiego di antibiotici. Il processo produttivo è più efficiente e ciò si traduce in una resa migliore, con cicli produttivi più rapidi e tempi di consegna prevedibilmente più brevi ⁶ (Tab. I).

Il processo di produzione basato sulla coltura cellulare è noto da tempo; tuttavia, negli ultimi anni, sono stati effettuati importanti progressi. I primi vaccini sviluppati su coltura cellulare prevedevano ceppi “candidati” che venivano isolati nelle uova e quindi persisteva il problema legato alle mutazioni *egg-adaptive*. Nella stagione 2012-2013, in considerazione alla maggiore diversità antigenica dei ceppi candidati vaccinali cresciuti nelle uova rispetto a quelli replicati in coltura cellulare, l’OMS ¹⁵

ha avviato il processo di cambiamento. A partire dal 2017, per la selezione dei ceppi candidati H3N2, B/Victoria e B/Yamagata, l’OMS raccomanda come processo produttivo non solo quello “tradizionale” ma anche quello che prevede la coltura cellulare. Tale cambiamento è di enorme importanza in quanto elimina ogni possibilità di mutazioni *egg-adaptive*, avviando la possibilità di un processo “*egg-free*” ¹⁶.

Il vaccino quadrivalente su coltura cellulare (QIVc)

Il QIVc viene prodotto nella coltura cellulare MDCK ed è stato per la prima volta autorizzato negli Stati Uniti nel 2016 ¹¹ e, negli studi clinici di fase III che hanno coinvolto diverse migliaia di bambini, adulti e anziani, si è dimostrato **altamente immunogeno e sicuro** ^{17,18}. Attualmente QIVc utilizza il ceppo H3N2 prodotto con processo *egg-free* di conseguenza questo elimina ogni possibilità di mutazioni *egg-adaptive* ¹¹.

Un recente studio condotto negli USA che ha coinvolto più di 13 milioni di soggetti over65 ha dimostrato come l’efficacia del QIVc sia circa il 10% superiore nel prevenire le ospedalizzazioni per influenza/polmonite rispetto ai vaccini quadrivalenti coltivati su uova; questo si traduce in un vantaggio importante in termini di Sanità Pubblica ¹⁹. L’*European Medicines Agency (EMA)* ha espresso il parere positivo per l’utilizzo del QIVc a partire dai 9 anni di età ²⁰ ed è attesa la commercializzazione in Italia per la prossima stagione 2019-2020.

Conclusioni

L’efficacia subottimale dei vaccini antinfluenzali attualmente disponibili, specialmente contro i ceppi appartenenti al sottotipo H3N2, è sovente dovuta al *mismatch* antigenico tra i ceppi circolanti e quelli vaccinali. Tale fenomeno è riconducibile a: (i) *drift* antigenico “naturale”, (ii) selezione inaccurata dell’antigene vaccinale; (iii) impossibilità di generare i virus candidati da includere nei vaccini e (iv) mutazioni dovute all’adattamento del virus alle uova (mutazioni *egg-adaptive*). L’evoluzione scientifica non ha ancora permesso di allestire un **vaccino universale** che permetta il superamento della problematica correlata al *drift* antigenico naturale ma ha permesso **sostanziali miglioramenti nella selezione dei ceppi “candidati”**. I vaccini prodotti su coltura cellulare permettono di generare un maggior numero di candidati qualitativamente validi e di superare le problematiche correlate alle mutazioni *egg-adaptive*.

Da considerare inoltre il miglioramento dell’efficienza produttiva, sia in termini virologici (replicazione virale) che in termini logistici (maggiore velocità di produzione e di approvvigionamento). Tale metodologia può costituire pertanto una solida piattaforma tecnologica per la produzione di vaccini contro una patologia sfuggente quale è l’influenza.

Bibliografia

¹ Cassini A, Colzani E, Pini A, et al. *Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden*

- of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018;23.
- 2 Petrova VN, Russell CA. *The evolution of seasonal influenza viruses*. *Nat Rev Microbiol* 2017;16:47-60.
 - 3 Rizzo C, Viboud C, Montomoli E, et al. *Influenza-related mortality in the Italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage*. *Vaccine*.2006;24:6468-75.
 - 4 Fiore AE, Katz JM, Levandowsky RA, et al. *Inactivated influenza vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6th ed. Elsevier 2013.
 - 5 Gerdil C. *The annual production cycle for influenza vaccine*. *Vaccine* 2003;21:1776-9.
 - 6 Manini I, Domnich A, Amicizia D, et al. *Flucelvax (Optaflu) for seasonal influenza*. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:789-804.
 - 7 Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. *Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies*. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942-51.
 - 8 Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. *Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses*. *Plos One* 2014;9:e92153.
 - 9 Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, et al. *Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:12578-83.
 - 10 Wu NC, Zost SJ, Thompson AJ, et al. *A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine*. *PLOS Pathog* 2017;13:e1006682.
 - 11 Barr IG, Donis RO, Katz JM, et al. *Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017-2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness*. *NPJ Vaccines* 2018;3:44.
 - 12 Ministero della Salute. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019*. Disponibile su: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null>.
 - 13 Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, et al. *Valutazione di Health Technology (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana*. *QJPH* 2017;6(9). Disponibile su: <https://www.ijph.it/pdf/2017-v6-n9.pdf>.
 - 14 Caini S, Spreuuenberg P, Kuszniierz GF, et al. *Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014*. *BMC Infect Dis* 2018;18:269.
 - 15 Barr IG, Russell C, Besselaar TG, et al. *WHO recommendations for the viruses used in the 2013-2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013*. *Vaccine* 2014;32:4713-25.
 - 16 World Health Organization. *Candidate vaccine viruses and potency testing reagents for development and production of vaccines for use in the northern hemisphere 2018-2019 influenza season*. Disponibile su: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2018_19_north/en/.
 - 17 Hartvickson R, Cruz M, Ervin J, et al. *Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial*. *Int J Infect Dis* 2015;41:65-72.
 - 18 Bart S, Cannon K, Herrington D, et al. *Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A Phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study*. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2278-88.
 - 19 Yun Lu. *Relative effectiveness of cell-cultured versus egg-based influenza vaccines, 2017-18*. ACIP Meeting, 2018. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2018-06/flu-03-Lu-508.pdf>
 - 20 European Medicines Agency. *Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 15-18 October 2018*. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-15-18-october-2018>.

La complessità della vaccinazione influenzale: una sfida che si rinnova ogni anno

Alessandro Rossi

Medico di Medicina Generale, Narni (Terni)

Introduzione

L'influenza stagionale è una malattia ad alto impatto sociale, economico e sanitario per la comunità. Rappresenta un serio problema per l'individuo che si ammala e per la sua famiglia, e costituisce ogni anno un carico importante di lavoro per tutte le strutture sanitarie e per il medico di famiglia. Il carico assistenziale per le cure primarie, medico di medicina generale (MMG), pediatra di libera scelta (PLS) e continuità assistenziale, subisce un incremento fino a cinque volte delle consultazioni e determina un importante incremento di consumo di risorse sanitarie ¹.

In Italia l'influenza rappresenta la terza causa di morte per malattie infettive ed è la prima malattia infettiva per anni di vita persi ². Come sappiamo la popolazione anziana è quella a maggior rischio di sviluppare complicanze, di ospedalizzazione e di morte, a causa delle sue caratteristiche cliniche (polipatologie) e immunitarie (immunosenescenza).

La vaccinazione contro l'influenza rappresenta il mezzo più importante per ridurre l'impatto di tale malattia e la misura sanitaria più impegnativa nei mesi di novembre e dicembre, che vede da anni impegnati in prima linea i MMG italiani. La vaccinazione influenzale per i soggetti anziani è raccomandata ogni anno dalle varie Istituzioni sanitarie e ogni anno l'apposita Circolare del Ministero della Salute ne individua le popolazioni target, gli obiettivi e le modalità di scelta e somministrazione dei vaccini. Gli obiettivi sono riassunti nella Tabella 1

Commento all'epidemiologia delle ultime stagioni

La stagione influenzale 2017-18 ha visto un numero totale di casi di 8.677.000 ³ e

ha raggiunto una soglia epidemica contrassegnata come intensità molto alta secondo il metodo MEM (*Moving Epidemic Method*) sviluppato dal Centro Europeo per il controllo delle malattie (ECDC) (Fig. 1).

Una particolarità della passata stagione, che l'ha contraddistinta rispetto alla precedente, è stata l'alta incidenza di soggetti colpiti nelle fasce di età giovanili, che ha corrisposto, dal punto di vista dei rilievi virologici riguardanti i tipi di virus influenzali coinvolti, a una maggiore frequenza di isolamento dei virus B (60%) e H1N1 (36%). Al contrario, nella stagione precedente 2016/17, in cui c'era stato un interessamento più significativo delle fasce di età più avanzate, il sottotipo di virus influenzale che aveva avuto maggiore prevalenza era stato l'A/H3N2 (88%) (Fig. 2).

Questa osservazione epidemiologica non è fine a se stessa ma ci rende ragione del fatto che l'eccesso di mortalità influenza-

correlato, che viene ogni anno registrato, nella popolazione ultrasessantacinquenne nella stagione 2017/18 è stato decisamente inferiore rispetto alla stagione precedente (3,7 volte minore, Fig. 3).

Per tale popolazione, a partire dal dicembre 2016, in molti Paesi europei si è assistito a un eccesso di mortalità da tutte le cause; tale mortalità è stata prioritariamente messa in relazione con la circolazione del virus influenzale A/H3N2.

Il noto studio di Caterina Rizzo et al. pubblicato nel 2006 ⁴ offre gran parte delle spiegazioni riguardanti questi due dati epidemiologici, correlando le medie stagionali dell'eccesso di mortalità per polmonite e influenza e per tutte le cause osservate in Italia nel periodo 1970/2001 e in cui si è evidenziato che il tasso di eccesso di mortalità è fino a 4 volte maggiore nelle stagioni in cui prevalgono i ceppi appartenenti al sottotipo A/H3N2.

Va infine sottolineato che, rispetto ai ceppi A/H1N1 e B, quelli appartenenti all'H3N2 possono più frequentemente dare origine a mutazioni ⁵.

TABELLA 1.

Obiettivi della vaccinazione antinfluenzale.

Riduzione del rischio individuale di morbosità
Riduzione del rischio di complicanze hard (polmoniti)
Riduzione del rischio di ospedalizzazione
Riduzione della mortalità dovute alle epidemie stagionali
Riduzione dell'assenteismo nei servizi essenziali per la comunità (servizio sanitario, scuole, residenze per anziani)
Riduzione dei servizi connessi con l'attività lavorativa (contatti)
Protezione nei confronti degli allevatori per possibile riassortimento genetico tra virus aviario e umano

La vaccinazione influenzale

È dato incontestabile l'efficacia della vaccinazione come mezzo migliore per prevenire l'influenza e le sue complicanze con un rapporto costo/beneficio assolutamente favorevole ⁶.

Il Ministero della Salute ha già da anni posto come obiettivo minimo perseguibile la copertura del 75% dei gruppi di popolazione a rischio e come copertura ottimale il 95%. Come sappiamo i tassi di copertura vaccinale nel nostro Paese (ma anche in altri Paesi europei) sono ben distanti da tali obiettivi e la Figura 4 mostra l'andamento dei tassi di copertura per gli ultrasessan-

FIGURA 1.

Stagione 2017/2018. Numero di casi totali stimati durante l'intera sorveglianza: 8.677.000. Incidenza media: ~15 casi/1.000 assistiti -> intensità molto alta (da <http://www.epicentro.iss.it/influenza/pdf/Rapporto%20InfluNet%202018-17.pdf>).

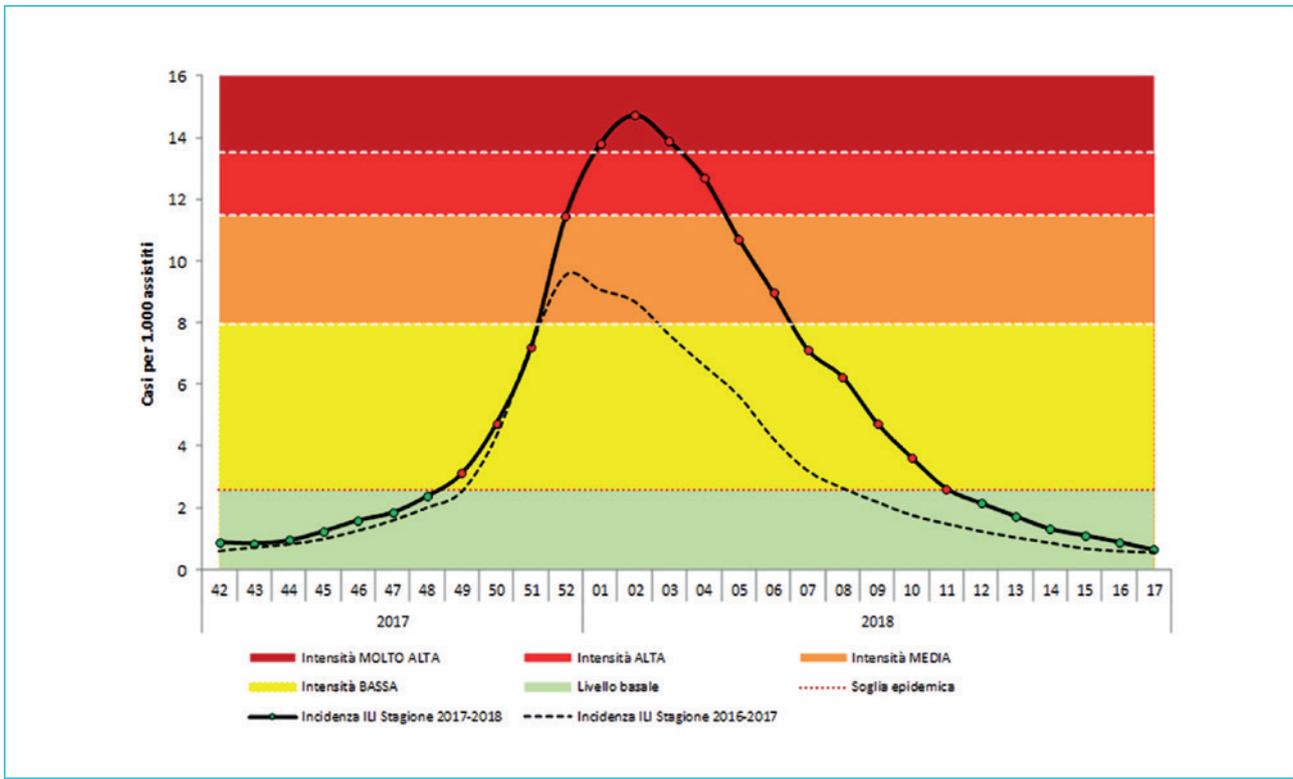


FIGURA 2.

Stagione 2017/2018: sorveglianza sindromica. Dato Nazionale per fasce di età (da www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/influnet.asp).

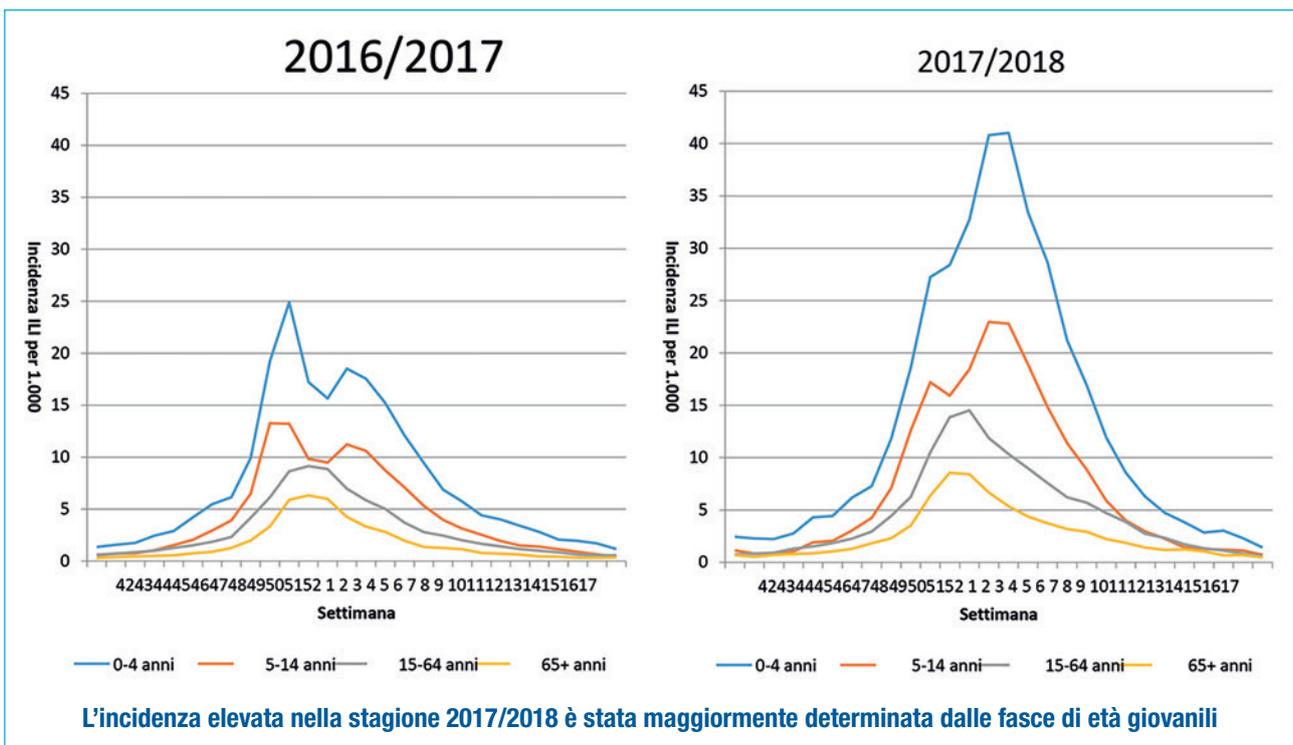
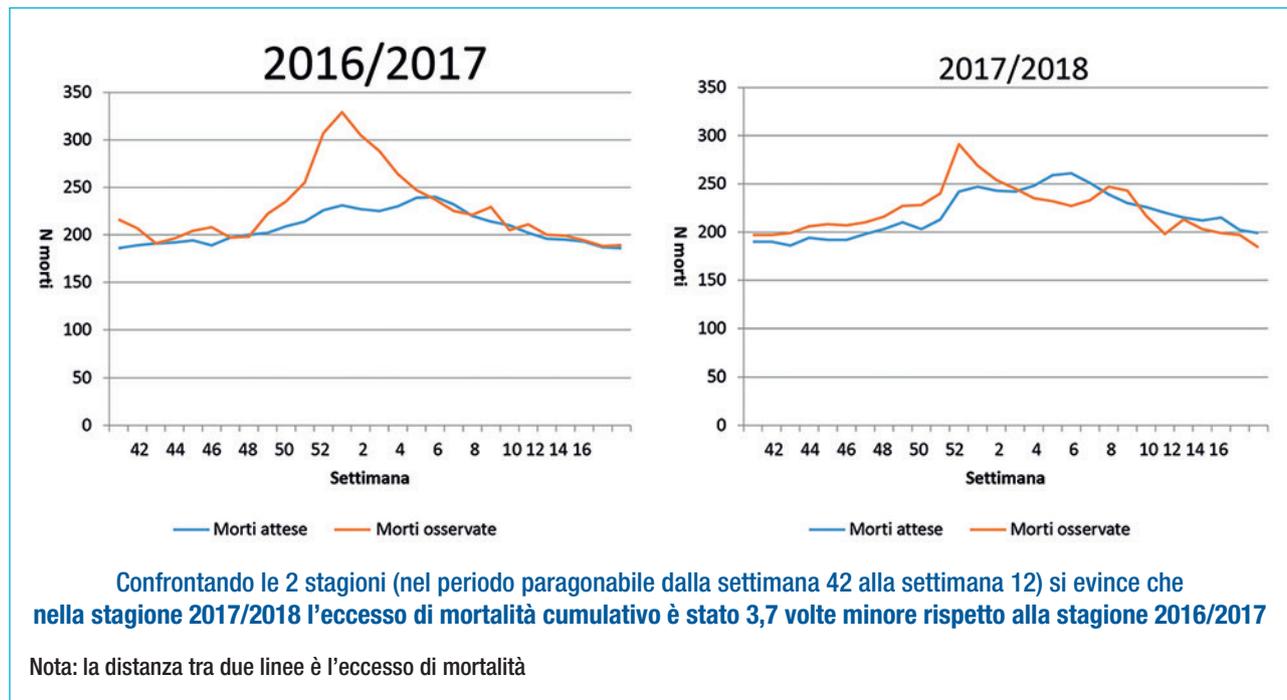


FIGURA 3.

Nella stagione 2017/2018 l'eccesso di mortalità negli over 65 è stato significativamente minore rispetto alla stagione 2016/2017 (da www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp).



tacinquenni. Nei soggetti tra i 18 e 64 anni con almeno una patologia cronica siamo addirittura intorno al 20% e tra gli operatori sanitari solo in poche Regioni si supera la stessa percentuale.

Quindi, come si vede, pur con il cauto ottimismo relativo al leggero recupero degli ultimi tre anni (e sembrerebbe anche per l'anno in corso), il lavoro da svolgere per incrementare tali coperture, in termini di comunicazione sociale, organizzazione sanitaria e responsabilizzazione di tutti gli attori coinvolti in questa fascia di età.

Oggi abbiamo a nostra disposizione evidenze che giustificano il concetto di appropriatezza in base alla plausibilità dei dati epidemiologici, immunologici, clinici e di valutazione HTA (*Health Technology Assessment*). Il rationale epidemiologico è offerto essenzialmente dalle considerazioni precedentemente esposte. Inoltre il *Relative Illness Ratio*, cioè il rapporto tra la percentuale dei tipi di virus causa di influenza per una determinata fascia di età e la rappresentatività percentuale della stessa fascia all'interno della popolazione generale, conferma

che nel range di età tra 0 e 17 anni è il virus B ad avere l'indice più elevato, mentre negli ultrasessantacinquenni lo è il sottotipo AH3N2 (Fig. 5) ⁷.

Per quanto riguarda il rationale immunologico, uno studio di Beyer et al. ⁸ ha evidenziato come, nel succedersi delle diverse stagioni epidemiche dell'influenza, il fattore principale che impatta la protezione nei confronti dei ceppi B dell'influenza, risulta essere l'esposizione precedente agli stessi ceppi. Con l'aumentare dell'età, infatti, l'impatto del *mismatch* dei due lineaggi B (vale a dire

Appropriatezza vaccinale

All'interno di questa sfida, che si rinnova ogni anno, una delle questioni che si pongono è quella dell'appropriatezza vaccinale, vale a dire della scelta del vaccino più appropriato per il soggetto da vaccinare. Questo è un concetto che solo recentemente è entrato a far parte delle raccomandazioni istituzionali. Infatti prima del 2017/18 la Circolare ministeriale non faceva riferimento alle specifiche caratteristiche di ciascun vaccino e si limitava a indicarne solo la composizione dello stesso e definire gli obiettivi di copertura.

FIGURA 4.

Vaccinazione antinfluenzale: coperture negli anziani. Età ≥ 65 anni per 100 abitanti.

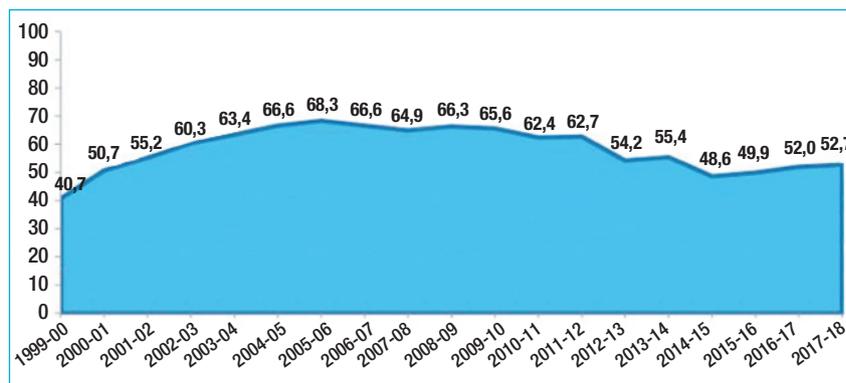


FIGURA 5.

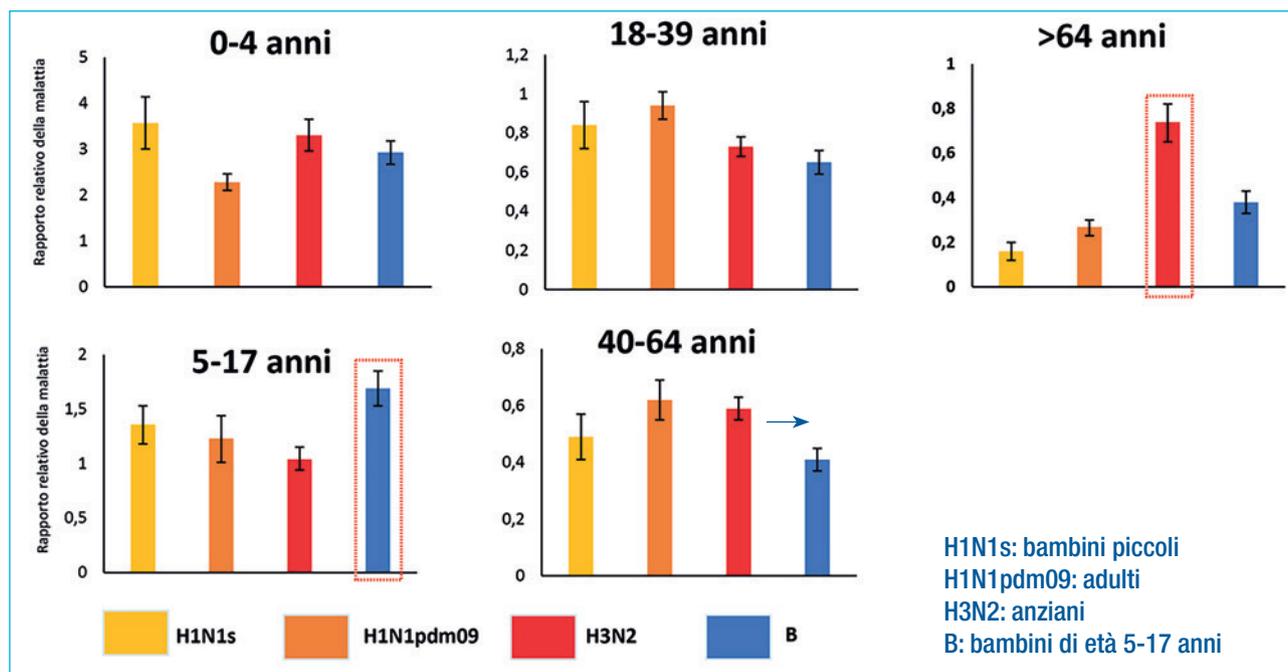
L'appropriatezza vaccinale: il rationale epidemiologico (da Caini et al., 2018 mod.)⁷.

TABELLA II.

La Circolare Ministeriale per la stagione 2018-2019: cos'è cambiato?

Età	Età	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	2 dosi (0,50 ml) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta 1 dose (0,50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di <i>mismatch</i> tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV non è disponibile, deve essere utilizzato TIV non adiuvato
10-17 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	1 dose (0,50 ml)	
18-64 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	1 dose (0,50 ml)	TIV e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile Nelle gravide, dato che il rischio maggiore è rappresentato dalle infezioni da virus A/ H1N1pdm09, è possibile somministrare sia la formulazione trivalente che quadrivalente
≥ 65 anni	Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) Trivalente (TIV) adiuvato con MF59	1 dose (0,50 ml) 1 dose (0,50 ml)	TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente

la possibilità che circoli un lineaggio B non contenuto nel vaccino) sull'efficacia vaccinale diminuisce. Ciò significa che i bambini e i giovani adulti, essendo spesso naïve nei confronti del virus B, trarranno maggiori benefici dall'utilizzo del vaccino quadrivalente rispetto al trivalente, mentre gli anziani avranno minori benefici essendo stati nel passato più volte in contatto con il virus B.

Il razionale clinico dell'appropriatezza nell'uso dei diversi vaccini ci è ormai offerto da numerosi studi di *effectiveness* che hanno dimostrato estesamente la migliore efficacia del vaccino influenzale adiuvato nei confronti di quello non adiuvato^{9 10}.

Aggiungiamo un importante studio in corso di pubblicazione che, partendo dal database di Health Search, ha analizzato retrospettivamente, con la metodica del caso/controllo, quindici stagioni influenzali dal 2002 al 2016 e dimostrato una maggiore efficacia del vaccino adiuvato rispetto al non adiuvato nel prevenire il rischio di ospedalizzazioni per polmoniti e complicazioni cardiocerebrovascolari nella popolazione ultrasessantenne.

Sulla base di tutti questi dati la Circolare della stagione 2018/19 ha introdotto le raccomandazioni nell'uso dei singoli vaccini rispetto alla popolazione da vaccinare.

In particolare il vaccino adiuvato con MF59 risulta essere quello raccomandato per la popolazione di età maggiore di 75 anni.

La Tabella II riassume le indicazioni contenute nella stessa Circolare.

La scelta del giusto vaccino in relazione al rischio del soggetto può risultare cruciale

al fine di ridurre complicanze, ospedalizzazioni e mortalità, a fronte di un modesto incremento di risorse sanitarie. Le Istituzioni sanitarie, a partire dalle Regioni, dovrebbero mettere in condizione i MMG e i PLS di avere l'opportunità di scegliere il vaccino più appropriato da somministrare ai propri assistiti.

Prospettive future

Siamo in grado di prospettare gli scenari futuri della vaccinazione influenzale?

Il panorama dell'attuale produzione di innovativi vaccini è certamente in straordinaria evoluzione e già oggi possiamo contare su prodotti la cui efficacia sul campo risulta essere migliore rispetto al passato. Ma a breve si stanno creando le condizioni per l'Autorizzazione e immissione sul mercato di vaccini in grado superare in buona misura l'efficacia non ottimale di quelli attualmente disponibili, aggiungere sicurezza d'uso e garantire una più rapida disponibilità dei vaccini nei casi di emergenza, quali quelli rappresentati dalle pandemie. Tra questi il vaccino basato su coltura cellulare, rispetto a quelli tradizionali basati su crescita in uova di pollo, potrebbe rappresentare una svolta realmente innovativa e presto a disposizione degli operatori sanitari europei e italiani.

Bibliografia

- 1 Snacken R. *Managing influenza in primary care*. Dis Manag Health Outcomes 2000;8:79-95.
- 2 Cassini A, Colzani E, Pini A, et al., On Behalf Of The BCoDE Consortium. *Impact of*

infectious diseases on population health using incidence based disability adjusted life years (DALYs): results from the burden of communicable diseases in Europe study. European Union and European area countries 2009-2013. Euro Surveill 2018;23(16).

- 3 Italian Network for surveillance of influenza-Influnet. <http://www.iss.it/flu/>.
- 4 Rizzo C, Viboud C, Montomoli, et al. *Influenza related mortality in the italian elderly: no decline associated with increasing vaccination coverage*. Vaccine 2006;24:6468-75.
- 5 Petrova VN Russell CA. *The evolution of seasonal influenza viruses*. Nat Rev Microbiol 2017;16:47-60.
- 6 Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. *Influenza*. Lancet 2003;362:1733-45.
- 7 Caini S, Spreeuwenberg P, Kuzsniierz GF, et al.; Global Influenza B Study group. *Distribution of influenza virus types by age using case based global surveillance data from twenty nine countries, 1999-2014*. BMC Infect Dis 2018;18:269.
- 8 Beyer WEP, Palache AM, Boulfich M, et al. *Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: a meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials*. Vaccine 2017;35:4167-76.
- 9 Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. *Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in Northern Italy*. Am J Epidemiol 2012;176:527-33.
- 10 Iob A, Brianti G, Zamparo E, et al. *Evidence of increased clinical protection of an MF-59-adjuvant influenza vaccine compared to a non adjuvant vaccine among elderly residents of long term care facilities in Italy*. Epidemiol Infect 2005;133:687-93.

Trattamento topico dell'eczema e delle sue più comuni complicanze infettive

Claudia Gianni

Responsabile Ambulatorio Micologia e Parassitologia Dermatologica, Centro Diagnostico Italiano, Milano

Introduzione

Con il termine *eczema* si identifica una condizione patologica della pelle molto comune, inizialmente caratterizzata da eritema, desquamazione e prurito cui possono seguire complicanze, in particolare sovrapposizione infettiva batterica e/o fungina. L'eczema può variare da lieve, moderato a grave e sono numerose le cause che possono scatenare la sua insorgenza e conseguentemente diverse sono anche le possibili terapie per curarlo.

L'eziopatogenesi dell'eczema è a oggi ancora sconosciuta, ma imputabile a una combinazione di fattori genetici associati a fattori scatenanti ambientali. Infatti i discendenti di individui con dermatite atopica (DA) o affetti da allergie cutanee come le dermatiti allergiche da contatto (DAC) è più probabile che sviluppino lo stesso problema nel corso della vita.

In tutti i casi però il ruolo chiave nella patogenesi dell'eczema è dato da un difetto della barriera cutanea^{1,2}. Lo strato corneo (SC) è lo strato più esterno dell'epidermide, di cui rappresenta i 3/4 dello spessore complessivo ed è il costituente principale di tale barriera. Viene ben rappresentato dall'immagine di un muro di mattoni: i mattoni simboleggiano i corneociti (cheratinociti maturi) disposti in 20-30 filiere, l'armatura i desmosomi, e la malta i lipidi lamellari idrofobici³.

Qualunque alterazione dello strato corneo porta ad un deficit funzionale della barriera cutanea, indispensabile per l'instaurarsi dell'eczema.

Le principali funzioni della barriera cutanea sono infatti di protezione e di difesa, in particolare riguardo alla regolazione della perdita d'acqua transepidermica, all'a-

zione degli agenti fisico-chimici esterni e all'aggressione da parte di microrganismi. Si può valutare oggettivamente l'integrità della barriera cutanea mediante misurazione della TEWL (*transepidermal water loss*), ossia la quantità di acqua che attraversa l'epidermide e viene rilasciata in superficie. Una barriera cutanea integra blocca la fuoriuscita di acqua e ioni e si associa a bassi valori di TEWL (0-15 g/m²/h). Alti valori di TEWL indicano invece una maggior perdita di liquidi, e dunque un minor potere protettivo della barriera cutanea, come nel caso di eczemi causati da esposizione a fattori chimici o fisici (dermatite irritativa da contatto, DIC) o eczemi dovuti a processi patologici (DA o DAC)⁴.

Lo strato corneo è un organo in continua evoluzione: i corneociti vengono progressivamente eliminati in superficie mediante il processo di desquamazione e sostituiti da cellule nuove. Il processo di desquamazione è il risultato di un preciso equilibrio tra proliferazione delle cellule basali e perdita dei corneociti in superficie in modo che vengano mantenuti costanti spessore e integrità funzionale della barriera⁵. La regolazione di questo complesso meccanismo avviene anche grazie all'azione di proteasi che distruggendo i desmosomi consentono ai corneociti di desquamare e inibitori di proteasi prodotti dai cheratinociti stessi e riversati nello spazio extracellulare⁶. Oltre alla protezione fisica garantita dal "muro di mattoni", l'integrità della barriera cutanea è mantenuta anche da fattori chimici (come il pH acido) e attività del sistema immunitario. Il pH viene stabilizzato sui valori di 5,4-5,9, con un importante effetto antimicrobico, grazie alla presenza di fattori esogeni [metaboliti microbici, FFAs (*free fatty acids*)] di origine pilo-sebacea, amminoacidi e acido lat-

tico derivati dalle ghiandole eccrine), ma soprattutto endogeni (sottoprodotti della cheratinizzazione, FFAs originati dall'idrolisi dei fosfolipidi per opera della fosfolipasi A2)^{7,8}. Inoltre, a ulteriore difesa, partecipano elementi del sistema immunitario pronti ad attivarsi in caso di necessità. Per l'immunità innata si annoverano lipidi, acidi, enzimi idrolitici e peptidi antimicrobici (-defensina2 e LL-37, peptide carbossiterminale della catelicidina), e fattori cellulari come i macrofagi; per l'immunità adattativa invece elementi umorali (anticorpi) e cellulari (linfociti T) attivati dal riconoscimento di specifici antigeni esogeni⁹.

Tutti i tipi di eczema (Tab. I) hanno perciò come comune denominatore eziopatogenetico un'alterazione dell'integrità della barriera cutanea che si estrinseca clinicamente con eritema e desquamazione e soggettivamente con prurito. Quindi solo un'accurata anamnesi ed eventualmente i test allergologici sono in grado di stabilire il tipo di eczema e aiutare così l'impostazione terapeutica successiva.

Dermatite atopica

La DA, chiamata anche eczema atopico, è una comune malattia infiammatoria cronica

TABELLA I.
Tipi di eczema.

Dermatite atopica (DA)
Dermatite irritativa da contatto (DIC)
Dermatite allergica da contatto (DAC)
Eczema disidrosico
Eczema nummulare

e ricorrente della pelle che colpisce in tutto il mondo il 15-20% dei bambini¹⁰ e persiste in forma grave negli adulti nell'1-3%¹¹⁻¹³. È caratterizzata da un andamento di riacutizzazioni di lesioni eczematose pruriginose su cute già diffusamente xerotica. La DA inizia di solito nella prima infanzia, circa l'85% dei pazienti ha un esordio prima dei 5 anni, e può precedere lo sviluppo di altre condizioni allergiche che si manifesteranno in adolescenza o in età adulta come asma e rinocongiuntivite. Il 70% dei pazienti con esordio della malattia durante l'infanzia ha però una remissione spontanea dei fenomeni acuti ricorrenti prima dell'adolescenza^{11 14 15}. Nella maggior parte di questi pazienti perdura però nel corso della vita una cute tendenzialmente xerotica. Si tratta di soggetti che lamentano spesso cute secca e prurito diffuso e sono più predisposti all'eczema rispetto alla popolazione normale. Infatti proprio negli ultimi anni è stato dimostrato che l'alterazione dello strato corneo e il conseguente deficit funzionale della barriera cutanea presente nei pazienti con DA è legato a un difetto genetico almeno in parte dovuto a una mutazione del gene responsabile della formazione di filaggrina (FLG)^{15 16}, una proteina importantissima, prodotta dai cheratinociti, indispensabile al mantenimento di una barriera cutanea integra¹⁷. Pertanto, i pazienti con "cute atopica", ossia con carenza di espressione di FLG, presentano ridotta idratazione dello strato corneo (xerosi diffusa), aumentato TEWL (perdita di acqua transdermica) e pH più elevato rispetto agli individui non atopici (sovrinfezioni ripetute)¹⁸. Tale mutazione è inoltre associata a un aumentato rischio di asma, allergie ed elevati livelli serici di IgE¹⁹⁻²¹. Infine è importante considerare che i pazienti con DA o che hanno sofferto di DA, a causa dei difetti genetici di barriera, possono soffrire di concomitanti (multiple) allergie da contatto e questa può essere una ragione per cui la "cute atopica" si trasforma in una malattia ancora più difficile da gestire. Per questo è molto utile, nell'inquadramento clinico completo dei pazienti atopici, eseguire tutti i test allergologici in modo da svelare eventuali concomitanti polisensibilizzazioni²².

Dermatite da contatto

La dermatite da contatto (DC) si manifesta quando la cute viene esposta a sostanze

irritanti o ad allergeni, pertanto si distingue in dermatite irritativa da contatto (DIC) e dermatite allergica da contatto (DAC). La DC compare più frequentemente alle mani o su altre parti del corpo esposte e i sintomi includono sempre prurito, eritema e desquamazione, talvolta associati a edema, vescicolazione e squamocroste nelle fasi più acute.

Per distinguere una DIC da una DAC è fondamentale l'anamnesi personale e lavorativa del paziente e l'esecuzione dei test allergologici.

La **DIC** rappresenta l'80% di tutti i casi di dermatite da contatto²³. Si tratta di una reazione infiammatoria aspecifica verso sostanze che vengono a contatto con la cute, ma senza attivazione del sistema immunitario. Nel caso si sospetti una DIC il paziente racconterà di essere venuto a contatto accidentale o ripetuto con una o più sostanze irritanti. Le sostanze irritanti più comuni che causano DIC includono: solventi, prodotti chimici industriali, detersivi aggressivi, vapore, vernici, candeggina, lana, alimenti acidi (agrumi, pomodori freschi, ecc), alcoli, urina o saliva (dermatite da pannolino e da ciuccio o da leccamento). Se non trattata, la DIC può sovrinfettarsi facilmente, soprattutto in caso si sviluppi in aree facilmente contaminate ed occluse come l'area del pannolino²⁴.

La **DAC** è una reazione da ipersensibilità di tipo IV cellulomediata e, perché si verifichi, necessita di due fasi:

- 1) fase di sensibilizzazione in cui l'allergene, venuto a contatto con la cute, è trattenuto dalle cellule di Langerhans (cellule epidermiche dendritiche) che migrano ai linfonodi regionali dove processano l'Ag e lo presentano alle cellule T. Il processo può essere breve (6-10 giorni per sensibilizzanti potenti come l'edera velenosa) o prolungato (anni per sensibilizzanti deboli come filtri solari, profumi e glucocorticoidi);
- 2) reazione allergica che si scatena dopo un nuovo contatto con l'antigene. Le cellule T sensibilizzate nella prima fase, tornano all'epidermide e si attivano a ogni nuova riesposizione all'allergene, liberando citochine e reclutando cellule infiammatorie.

Nel caso si sospetti una DAC si osserverà l'eczema localizzato prevalentemente nel punto di contatto della sostanza sospetta con la cute (ad es. bottoni metallici, bigiotteria, monete nel caso del nichel) ed è di grande aiuto l'anamnesi del paziente per l'esecuzione eventualmente di test allergologici mirati (ad es. serie metalli o tessuti o "use" test nel quale l'agente sospetto viene applicato lontano dall'area primitiva della dermatite, in genere sulla superficie flessoria dell'avambraccio)²⁵.

Una forma di DAC particolare è la **dermatite da contatto da proteine**. Si tratta di una dermatite cronica o ricorrente che coinvolge più frequentemente i polpastrelli. Il contatto della pelle con le proteine incriminate (frutta, verdura, spezie, piante, proteine animali, cereali ed enzimi) può provocare riacutizzazioni caratterizzate da lesioni orticarioidi o vescicolari entro pochi minuti dal contatto. I pazienti lamentano di bruciore più che prurito e la manifestazione ha una durata che varia dai 30 minuti alle 3 ore. Con l'esposizione ripetuta, si può sviluppare eczema. Gli operatori alimentari, i cuochi, i ristoratori e le casalinghe sono le categorie maggiormente a rischio. Si tratta di una reazione di ipersensibilità di tipo I mediata da IgE allergene-specifiche in soggetti sensibilizzati. Il test diagnostico per la diagnosi si effettua mediante puntura della pelle con materiale fresco sospetto. Le reazioni compaiono entro 20 minuti^{26 27}.

L'esposizione ad agenti irritanti che danneggiano la funzione barriera della cute (acqua, occlusione sotto il guanto, detersivi, solventi, acidi, basi) facilita la penetrazione degli allergeni e lo sviluppo della reazione allergica. Cosicché, soprattutto nelle malattie professionali, a una DIC, con il tempo, può sovrapporsi e coesistere una DAC.

Il trattamento della DC si basa sull'uso di creme barriera, corticosteroidi topici eventualmente associati a antisettici o antimicotici in caso di sovrapposizioni batteriche e/o fungine e allontanamento dalle cause²⁸.

Eczema disidrosico

Un caso particolare è l'eczema disidrosico che si manifesta più frequentemente nei giovani e negli adulti, determinato da una forma di dermatite, che si caratterizza per la formazione di vescico-bolle, localizzate a mani e piedi, spesso in filiera sul lato delle

dità. L'andamento è tipicamente stagionale (primavera e autunno) e le lesioni, all'insorgenza, sono particolarmente pruriginose²⁹. In associazione alla terapia steroidea locale, l'eczema disidrosico può beneficiare dell'esposizione a medie e alte dosi di radiazioni ultraviolette A1 (UVA1). L'induzione dell'apoptosi delle cellule T da parte dei raggi UVA1, come il meccanismo di base della terapia, è proporzionale alla dose di radiazioni e nei casi lievi o per la terapia di mantenimento anche basse dosi di radiazioni risultano efficaci nel trattamento³⁰.

Eczema nummulare

Detto anche eczema discoide, è più frequente nelle persone anziane e interessa soprattutto gli arti dove la produzione di film idrolipidico protettivo risulta più scarsa. Le lesioni eritemato desquamative anulate tendono a risolvere nell'area centrale e presentare bordi più rilevati, talvolta con vescicole sierogementi. Le lesioni, se trascurate, possono confluire in vaste aree. Questo tipo di eczema tende a presentarsi più frequentemente di inverno alle gambe e avambracci e a essere molto pruriginoso. Si possono così osservare importanti segni da grattamento e conseguenti possibili sovrinfezioni. Se ricorrente agli arti inferiori può essere utile una valutazione angiologica per possibili deficit circolatori i quali sarebbero responsabili di stasi venosa, ipossia e conseguente sofferenza cutanea (eczema).

Il trattamento, nelle fasi acute, si avvale dell'uso di steroidi topici soli o associati ad antisettici/antibiotici per evitare la sovrinfezione delle aree di grattamento, che nei pazienti anziani possono complicarsi in ulcere di difficile trattamento, soprattutto se diabetici. Successivamente l'utilizzo costante di creme emollienti è indispensabile per il mantenimento di una barriera cutanea il più possibile integra.

Trattamento topico dell'eczema e casistica clinica

I pazienti con eczema presentano dunque una barriera cutanea difettosa geneticamente o non integra e ciò rende la pelle ancora più sensibile a irritanti, allergeni e microrganismi. Una barriera cutanea danneggiata rende anche più difficile per la pelle trattenere acqua e ciò è causa di

secchezza cronica, prurito e riacutizzazioni frequenti degli episodi dell'eczema stesso.

Il primo approccio nel trattamento degli eczemi è evitare i fattori in grado di scatenare le riacutizzazioni. Sebbene tali fattori possano variare da soggetto a soggetto, i più comuni includono:

- eccessiva xerosi, evitabile con abolizione di lavaggi frequenti e costante idratazione subito dopo il lavaggio in quanto i prodotti idratanti aiutano a proteggere lo strato corneo e a ripristinare la barriera cutanea;
- esposizione a fattori atmosferici: vento, scarsa umidità;
- contatto diretto con sostanze irritanti compresi inadeguati prodotti a uso quotidiano (saponi, detersivo per piatti e bucato, shampoo, bagnoschiuma, creme inadeguate, profumi, detersivi per superfici e disinfettanti, tessuti ruvidi);
- shock termico: le temperature troppo calde/fredde;
- sudorazione eccessiva a causa delle componenti acide e saline del sudore;
- sovrinfezione da parte di batteri e miceti;
- eccessiva esposizione ad allergeni ambientali come pollini, acari della polvere, peli di animali domestici e muffe;
- lo stress emotivo o fisico per alterata risposta del sistema immunitario.

Quando l'uso di emollienti e le attenzioni suggerite non sono sufficienti a controllare le manifestazioni cliniche è necessario, in aggiunta a queste, impostare un trattamento farmacologico di supporto. A seconda della gravità dei sintomi e dall'estensione delle lesioni cutanee, gli eczemi possono così essere trattati con: farmaci topici, fototerapia, antistaminici per os, farmaci immunosoppressori sistemici e farmaci biologici ad azione selettiva sul sistema immunitario.

Per questo studio, che ha avuto lo scopo di confermare l'efficacia e la tollerabilità di preparazioni topiche note, sono stati reclutati 85 pazienti, 50 con DA lieve o moderata e lesioni circoscritte, 15 eczemi nummulari da stasi dell'anziano e 20 DIC da pannolino con sovrapposizione candidosica nell'anziano incontinenti, tutti trattati unicamente con terapia topica steroidea o combinata con antisettici o antimicotici.

Tra i farmaci topici più frequentemente utilizzati nel trattamento dell'eczema, troviamo infatti i corticosteroidi locali in varie formulazioni, talvolta associati ad antibiotici, antisettici e antimicotici locali.

Lo steroide locale non associato ad altri farmaci viene preferito quando le lesioni clinicamente non presentano sovrinfezioni. Nella scelta dello steroide locale si tende a preferire molecole che offrano rapida efficacia, ma ridotti effetti collaterali locali e/o sistemici. Spesso inoltre è importante che sia specificata l'indicazione pediatrica che consenta l'utilizzo nei bambini e nei neonati, il cui rapporto superficie-volume causa una percentuale maggiore di assorbimento dei principi attivi applicati sulla pelle ed effetti collaterali sistemici più frequenti (in particolare la riduzione dei livelli sierici di cortisolo attraverso la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene)³¹. Il metilprednisolone aceponato (MPA) 0,1%, noto corticosteroide di quarta generazione, rispetta tutte le caratteristiche suddette e per questo si è scelto di utilizzarlo nello studio. L'ampia gamma di formulazioni di MPA (0,1%) disponibili (crema, crema idrofoba, unguento, soluzione, emulsione) e il vantaggio della monosomministrazione quotidiana rispetto alla doppia applicazione necessaria per altri corticosteroidi topici, consente inoltre di personalizzare il trattamento per il singolo paziente migliorandone così la compliance³².

In associazione alla terapia emolliente è stato utilizzato il metilprednisolone aceponato 0,1% nelle formulazioni di crema, crema idrofoba o unguento in monosomministrazione alla sera per un periodo variabile dai 5 giorni alle 3 settimane in 28 pazienti con DA lieve o moderata e lesioni eczematose circoscritte, di età compresa tra i 4 mesi e i 43 anni (19 femmine e 9 maschi). In nessun caso si sono manifestate reazioni di intolleranza locale, nella totalità dei pazienti trattati si è osservato miglioramento del quadro clinico a fine trattamento e nell'82% risoluzione dell'episodio acuto. Inoltre in 12 pazienti adolescenti e adulti (14-43 anni), noti per frequenti e resistenti recidive soprattutto ai cavi poplitei e antecubitali nella stagione fredda, si è impostato un regime terapeutico di mantenimento, già avvalorato da altri recenti studi³³, con applicazione di MPA (0,1%) crema idrofoba due sere alla settimana nei

FIGURA 1A.

Paziente di 82 anni, presenta da anni cute diffusamente xerotica e prurito diffuso. Da qualche settimana eritema e fine desquamazione alla faccia volare degli avambracci.



FIGURA 1B.

Dopo trattamento con metilprednisolone aceponato 0,1% crema idrofoba tutte le sere per 10 giorni e poi a sere alterne per 10 giorni associato ad emolliente.



3 mesi invernali con ottimo controllo delle recrudescenze. In particolare, quest'ultimo gruppo di pazienti, riferiva nel corso dello studio, buon riposo notturno spesso precedentemente disturbato dal prurito e conseguente miglioramento dell'umore e della vita relazionale. Infatti uno dei sintomi più invalidanti riferito dai soggetti atopici è il prurito. Molti pazienti accusano un prurito lieve o moderato, ma in alcuni casi il prurito può diventare insopportabile e condizionare l'intera vita relazionale fino a causare veri stati di depressione ed ansia. Secondo recenti risultati di sondaggi riportati dalla *National Eczema Association*, più del 30% degli adulti con DA riferisce di avere una diagnosi di depressione e/o ansia³⁴⁻³⁵. Lo schema terapeutico di mantenimento adottato ha inoltre evitato l'uso protratto di farmaci antistaminici per os, di cui spesso questi pazienti necessitano.

Il MPA (0,1%) crema o crema idrofoba è stato utilizzato in monosomministrazione alla sera (tutte le sere per 10 sere seguito a sere alterne per altre 10 sere), associato a emollienti, anche in 9 dei 15 pazienti di età compresa tra i 72 e 89 anni che lamentavano cute secca, prurito diffuso e comparsa di lesioni eritemato desquamative localizzate soprattutto agli arti senza segni di evidenti grattamento. In tutti e 9 i pazienti si è riscontrato beneficio nel trattamento con risoluzione del quadro clinico. (Fig. 1a-b). A distanza di 4 mesi, 4 pazienti hanno ripetuto lo schema terapeutico per recidiva. All'anamnesi questi ultimi riferivano di non aver utilizzato con regolarità gli emollienti prescritti.

Nel caso invece siano presenti lesioni da

grattamento, poiché spesso sono soggette a sovrinfezioni batteriche, vengono scelte formulazioni combinate topiche che associano steroidi ad antibiotici o antisettici. Nello studio sono stati trattati 22 pazienti con DA lieve o moderata circoscritta con segni da grattamento o presenza di squamo croste (14 femmine e 8 maschi di età compresa tra i 18 mesi e i 37 anni) e 6 pazienti anziani con eczema nummulare che presentavano evidenti escoriazioni. In tutti i casi veniva utilizzato chlorquinaldolo 1,0% associato a diflucortolone valerato (0,1%) crema mattino e sera per un periodo variabile da 2 a 3 settimane (1 o 2 applicazioni al giorno) in caso di sovrinfezione batterica sospetta o per prevenirla in caso di intenso grattamento (Fig. 2a-b). La scelta si è basata sulla considerazione che studi condotti su ceppi di *Stafilococco aureo* provenienti da cute affetta da dermatite atopica hanno mostrato l'insorgenza di resistenze sempre più frequenti agli antibiotici locali come neomicina, gentamicina, acido fusidico, mupirocina, bacitracina³⁶⁻³⁸. Il clorchinaldolo è un antisettico sintetico derivato della chinolina di cui non sono note resistenze, efficace su batteri gram-positivi (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*)³⁹⁻⁴¹ e batteri gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Escherichia coli*), ma anche su alcuni protozoi (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Lambliia Intestinalis*)⁴². È efficace anche su *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida albicans*, dermatofiti (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum*

canis)⁴³. Viene quindi utilizzato per il trattamento di infezioni batteriche cutanee, anche se sostenute da stafilococchi resistenti⁴⁴⁻⁴⁶. Le sue proprietà non vengono modificate quando combinato con diflucortolone valerato, un corticosteroide con una forte attività antinfiammatoria⁴⁷, ma scarso effetto collaterale atrofizzante sulla cute⁴⁸. Inoltre tale combinazione è risultata particolarmente efficace nel produrre un rapido sollievo dal prurito⁴⁹. Pertanto, nella pratica clinica, la combinazione dei due composti diventa un aiuto importante nel trattamento topico degli eczemi con infezione batterica sospetta o confermata. Alla conclusione del trattamento tutti i 22 pazienti con DA hanno risposto alla terapia, con totale (15 pazienti, 68%) o parziale (7 pazienti, 32%) remissione del quadro clinico. I 6 pazienti anziani con eczema escoriato degli arti hanno seguito tutti un identico schema terapeutico di 20 giorni di trattamento: applicazione del topico 10 giorni mattino e sera seguito da

FIGURA 2A.

Ragazza di 14 anni, affetta da dermatite atopica dall'infanzia, presentava da 10 giorni recrudescenza del quadro clinico in sede ante cubitale bilateralmente dopo aver indossato indumenti sintetici. Lamentava intenso prurito e sono evidenti i segni da grattamento con potenziale sovrinfezione batterica.

**FIGURA 2B.**

Dopo 3 settimane di trattamento con diflucortolone valerato 0,1% + 1% clorchinaldolo crema nello schema di mattino e sera per 10 giorni e poi solo alla sera per 10 giorni associato a emolliente nel corso della giornata. La paziente riferiva netto miglioramento della componente pruriginosa già al secondo giorno di applicazione e sensibile ripristino della cute dopo una settimana.



10 giorni solo alla sera associato a emolliente, con remissione del quadro clinico. Dopo 3 giorni dall'inizio del trattamento in tutti i pazienti il prurito era notevolmente diminuito o scomparso.

Infine, per i 20 pazienti anziani incontinenti con dermatite da pannolino e sovrinfezione candidosica accertata con esame microscopico diretto a fresco, si è preferita l'associa-

zione di diflucortolone valerato (0,1%) con isoconazolo nitrato (1%), derivato imidazolico ad ampio spettro d'azione (dermatofiti, lieviti, batteri Gram positivi e Gram negativi), ma più attivo specificamente sulla componente micotica^{50 51} particolarmente efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa e infiammatoria in caso di DIC con sovrapposizione candidosica⁵². Lo schema terapeutico

utilizzato, che ha consentito la risoluzione del quadro clinico in 18 su 20 pazienti e il netto miglioramento della patologia nei due casi rimanenti, consisteva, dopo lavaggio con soluzione di acqua e bicarbonato, nell'applicazione a sottile strato mattino e sera per 7 giorni di diflucortolone valerato (0,1%) + isoconazolo nitrato (1%), seguito da applicazione di ciclopiroxolamina crema

FIGURA 3A.

Da una settimana importante eritema e bruciore nell'area del pannolino in anziana, obesa, diabetica, di 79 anni. All'eritema rosso lacca che si estende in tutta l'area genito-inguinale si associano papule pustole satelliti. L'esame microscopico diretto evidenziava una sovrinfezione candidosica.

**FIGURA 3B.**

Dopo terapia con diflucortolone valerato (0.1%) + isoconazolo nitrato (1%) crema, mattino e sera per 7 giorni. La paziente ha poi proseguito la terapia con applicazione di ciclopiroxolamina crema mattino e sera per altri 10 giorni.



mattino e sera per altri 10 giorni (Fig. 3a-b) In tutti i casi trattati l'esame microscopico diretto risultava negativo a fine terapia.

Conclusioni

L'eczema, nelle sue varianti cliniche e con andamento acuto o cronico-ricorrente, è una delle patologie dermatologiche di più frequente riscontro nella pratica clinica. Lo studio ha avuto lo scopo di proporre schemi terapeutici il più possibile mirati e specifici nel trattamento dei vari tipi di eczema e delle sue più comuni complicanze infettive utilizzando molecole sole o combinate, sperimentate da molti anni in tutto il mondo e note per efficacia e tollerabilità, confermando in conclusione ottimi risultati in termini di risoluzione dei quadri clinici e soddisfazione nel controllo dei sintomi da parte dei pazienti.

Bibliografia

- 1 Elias PM, Hatano Y, Williams ML. *Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:1337-43.
- 2 Agrawal R, Woodfolk JA. *Skin barrier defects in atopic dermatitis.* Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:433.
- 3 Ishida-Yamamoto A, Igawa S. *The biology and regulation of corneodesmosomes.* Cell Tissue Res 2015;360:477-82.
- 4 Elias PM. *Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix.* J Invest Dermatol 2012;132:2131-3.
- 5 Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, et al. *Instrumental assessment of atopic eczema: Validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema.* J Am Acad Dermatol 2006;55:772-80.
- 6 Milstone LM. *Epidermal desquamation.* J Dermatol Sci 2004;36:131-40.
- 7 Suzuki Y, Nomura J, Koyama J, et al. *The role of proteases in stratum corneum: involvement in stratum corneum desquamation.* Arch Dermatol Res 1994;286:369-75.
- 8 Braun-Falco O, Korting HC. *Der normale pH-Wert der Haut.* Hautarzt 1986;3:126-9.
- 9 Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. *The acidic milieu of the horny laer: new findings on the physiology and pathophysiology of the skin pH.* Am J Clin Dermatol 2002;3:261-72.
- 10 Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. *Atopic dermatitis and the stratum corneum: Part 1-3.* J Clin Aesthet Dermatol 2013;6:16-44.
- 11 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.* Lancet 2006;368:733-43.
- 12 Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. *The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2008;58:68-73.
- 13 Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. *Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1251-8.e23.
- 14 Barnetson RS, Rogers M. *Childhood atopic eczema.* BMJ 2002;324:1376-9.
- 15 Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. *Atopic dermatitis and the atopic march revisited.* Allergy 2014;69:17-27.
- 16 Shaker M. *New insights into the allergic march.* Curr Opin Pediatr 2014;26:516-20.
- 17 Brown SJ, McLean WH. *One remarkable molecule: filaggrin.* J Invest Dermatol 2012;132:751-62.
- 18 Sun R, Celli A, Crumrine D, et al. *Lowered humidity produces human epidermal equivalents with enhanced barrier properties.* Tissue Eng Part C Methods 2015;21:15-22.
- 19 Thyssen JP, Kezic S. *Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2014;134:792-9.
- 20 Wong WJ, Richardson T, Seykora JT, et al. *Hypoxia-inducible factors regulate filaggrin expression and epidermal barrier function.* J Invest Dermatol 2015;135:454-61.
- 21 Vavrova K, Henkes D, Struver K, et al. *Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct.* J Invest Dermatol 2014;134:746-53.
- 22 Boonstra M, Rustemeyer T, Middelkamp-Hup MA. *Both children and adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis have high prevalences of concomitant allergic contact dermatitis and are frequently polysensitized.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:1554-61.
- 23 Clark SC, Zirwas MJ. *Management of occupational dermatitis.* Dermatol Clin 2009;27:365-83.
- 24 Slodownik D, Lee A, Nixon R. *Irritant contact dermatitis: a review.* Australas J Dermatol 2008;49:1-9.
- 25 Mowad CM. *Contact dermatitis: practice gaps and challenges.* Dermatol Clin 2016;34:263-7.
- 26 Amaro C, Goossens A. *Immunological, occupational contact urticaria and contact dermatitis from protein.* Contact Dermatitis 2008;58:67-75.
- 27 Levin C, Warshaw E. *Protein contact dermatitis: Allergens, pathogenesis and management.* Dermatitis 2008;19:241-51.
- 28 Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, et al. *Allergic contact dermatitis: patient management and education.* J Am Acad Dermatol 2016;74:1043-54.
- 29 Lofgren SM, Warshaw EM. *Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy.* Dermatitis 2006;17:165-81.
- 30 Letić M. *Exposure to sunlight as adjuvant therapy for dyshidrotic eczema.* Med Hypotheses 2009;73:203-4.
- 31 Blume-Peytavi U, Wahn U. *Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:508-15.
- 32 Kecskés A, Jahn P, Wendt H, et al. *Activity of topically applied methylprednisolone aceponate in relation to other topical glucocorticosteroids in healthy volunteers.* Arzneimittelforschung 1993;43:144-7.
- 33 Peserico A, Städtler G, Sebastian M, et al. *Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study.* Br J Dermatol 2008;158:801-7.
- 34 Machado S. *Effective use of methylprednisolone aceponate 0.1% in a 9-month-old infant with atopic eczema and sleep disturbance.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(Suppl 6):14-5.
- 35 Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. *Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide.* Allergy 2018;73:214-20.
- 36 Ruzicka T. *Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders -- a clinical update.* Int J Clin Pract 2006;60:85-92.
- 37 Bessa GR, Quinto VP, Machado DC, et al. *Staphylococcus aureus resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis.* An Bras Dermatol 2016;91:604-10.
- 38 Sheldon AT Jr. *Antiseptic "resistance": real or perceived threat?* Clin Infect Dis 2005;40:1650-6.
- 39 Howden BP, Grayson ML. *Dumb and dumber -- the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus.* Clin Infect Dis 2006;42:394-400.
- 40 Elston DM. *Topical antibiotics in dermatology: emerging patterns of resistance.* Dermatol Clin 2009;27:25-31.
- 41 Hugo WB. *Inhibition and destruction of the microbial cell.* Ed. Academic Press 1971, p. 115.
- 42 Lövgren T, Salmela I. *In vitro sensitivity of*

- Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* to chemotherapeutic agents. Acta Pathol Microbiol Scand B 1978;86B:155-8.
- ⁴³ Metaxas M. *The effectiveness of 8-Oxyquinoline derivatives on staphylococci in vitro*. Diss Zurich 1947.
- ⁴⁴ Mann PH, Fratta I, Sigg EB. *Susceptibility testing of 200 strains of staphylococcus aureus to Chlorquinaldol*. Antibiot Chemother (Northfield) 1960;X:771-2. .
- ⁴⁵ Littman M.L. *Antimycotic effect of Chlorquinaldol*. Tr NY Acad Sc 1955;18:161-77.
- ⁴⁶ Kessler H. J. *Local antiseptics versus antibiotics in topical therapy. The emergence of microbial resistance*. Mykosen 1980;23:285-9.
- ⁴⁷ Strukelj R, Manfredi B, Finelli F. *Trattamento delle dermatite corticoidosensibili infette con l'associazione diflucortolone valerate clorquinaldolo*. Giornale Italiano di ricerche e cliniche terapeutiche 1982;III:177.
- ⁴⁸ Reckers R., Wendt H. *Diflucortolone valerate (Nerisona): a comparative vasoconstriction test in artificially induced hyperemia of the skin*. Clin Ther 1980;3:190-3.
- ⁴⁹ Robinson HM, Hollander MB. *Topical use of chlorquinaldol*. J Invest Dermatol 1956;26:143-7.
- ⁵⁰ Czaika VA, Siebenbrock J, Czekalla F, et al. *Reactive oxygen species and the bacteriostatic and bactericidal effects of isoconazole nitrate*. Mycoses 2013;56(Suppl 1):16-22.
- ⁵¹ Lademann J, Patzelt A, Schanzer S, et al. *Non-invasive analysis of penetration and storage of Isoconazole nitrate in the stratum corneum and the hair follicles*. Eur J Pharm Biopharm 2012;80:615-20.
- ⁵² Veraldi S. *Rapid relief of intertrigo-associated pruritus due to Candida albicans with isoconazole nitrate and diflucortolone valerate combination therapy*. Mycoses 2013;56(Suppl 1):41-3.

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>

