



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



1

2019
VOL. 26



Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

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@pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Projects and Publishing Director

Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager

Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Office: 050 3130224 • Mail: lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa



www.facebook.com/pacinimedicina

www.pacinimedicina.it

Editoriale

La maturità dei tempi

C. Cricelli 3

Come cambia la Rivista 6

Dibattito Scientifico Professionale

Piani Terapeutici e malattie croniche territoriali: una storia infinita

G. Medea 7

Evoluzione delle GOLD, cos'è cambiato nella stadiazione e indicazioni terapeutiche nella BPCO in fase stabile

F.P. Lombardo 10

Prevalenza e caratteristiche della BPCO nel distretto di Udine: la prospettiva della Medicina Generale

C. Fabris, A. Fragali, L. Canciani 19

Acidi grassi omega-3: Documento originale ASL Bari 23

Nota sull'appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3 sulla base delle nuove evidenze

D. Parretti 25

Posizione della SIMG Puglia nei confronti della prescrivibilità dei farmaci a base di omega-3 nel paziente infartuato

G. D'Ambrosio, I. Grattagliano 27

Scuola Alta Formazione SIMG

Presentazione della Scuola di Medicina Cardiovascolare

D. Parretti 29

Scuola di Alta Formazione SIMG – Area Cardiovascolare

Percorso Formativo in tre Sessioni riservato a 25 medici di medicina generale e realizzato con il contributo incondizionato di EG EuroGenerici

..... 31

Medicina Pratica

La prevenzione dell'errore in medicina e l'impiego della simulazione medica

C. Cricelli, A. Zaninelli 34

Il Parere dello Specialista

Effetto dell'aggiunta di GDue su parametri glicometabolici e antropometrici in pazienti diabetici tipo 2 con breve durata di malattia in "prefailure da metformina": una valida opzione per il medico di medicina generale

P. Desenzani 40

Trattamento farmacologico antidepressivo in pazienti con malattie croniche o neoplasie e nelle donne in gravidanza: vecchie e nuove opzioni terapeutiche

A. Cuomo, A. Fagiolini **video** 44

Inserto Speciale

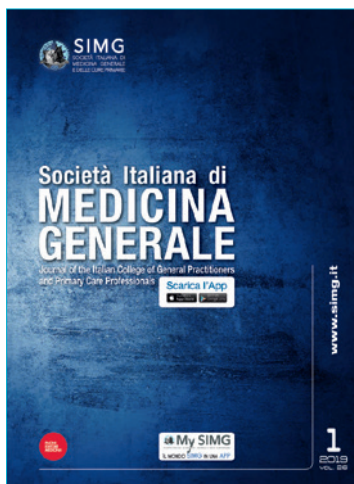
HS-Newsletter

**Rivista Società Italiana
di Medicina Generale**

Scarica l'App



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Aprile 2019. 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 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) 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 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web: www.pacinieditore.it/privacy/. La Rivista SIMG viene inviata a soci, medici, operatori sanitari, abbonati solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: www.pacinimedicina.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: privacy@pacinieditore.it



Informativa Regolamentare

Ai sensi della legge 24 art 5,
– qualunque raccomandazione contenuta nelle comunicazioni/riviste/publicazioni/software prodotte o sviluppate da SIMG o con il suo contributo
e
– parimenti qualunque dichiarazione, opinione e parere scientifico o professionale di soci di SIMG effettuati (a titolo meramente esemplificativo) nel corso di Convegni, Advisory Boards, Commissioni, Congressi, eventi scientifici o ECM qualora non esplicitamente autorizzate e condivise da SIMG

non costituiscono una Linea Guida o buona pratica clinica approvata da SIMG, non coinvolgono la responsabilità giuridica di SIMG, ma esclusivamente quella degli estensori e degli autori.

I contenuti esplicitamente approvati da SIMG con riferimento al suo stato giuridico di Società Scientifica accreditata ex Legge 24/17, art 5 sono esclusivamente quelli contraddistinti e contrassegnati con il logo "Approvato da SIMG".

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 a:
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.

In caso di invio di articoli scientifici originali è obbligatorio sottoporre l'articolo in lingua inglese.

- L'articolo dovrà comprendere un **riassunto** in lingua italiana **e possibilmente in lingua inglese** 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.

La maturità dei tempi

“Grande è la confusione sotto il cielo, quindi la situazione è eccellente”.

Poiché vi è un tempo per ogni cosa e per ogni azione, resta da stabilire come cogliere il tempo giusto e compiere le giuste azioni nel momento più appropriato.

È un dilemma comune, che presuppone una capacità di visione degli eventi, dei cambiamenti, delle cose nuove che si presentano ai nostri occhi e alla nostra osservazione.

Sicuramente siamo di fronte a un cambiamento delle generazioni professionali. L'avvicendamento è già avvenuto milioni di volte e non è una novità né un problema. La mia generazione, per esempio, ha sostituito quella delle mutue. E non è stato uno scherzo.

La SIMG stessa è nata per dare lo scrollone finale alla mentalità mutualistica, fatta di assenza di ruolo specifico e di attività esclusiva a tempo pieno nella Medicina Generale, di approssimazione professionale. Per l'appunto “il medico della mutua”.

Quella trasformazione fu guidata da un manipolo di innovatori della generazione di allora. Si trattò anche di lungimiranza, lucidità di visione e aderenza al contesto: stava nascendo il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e le regole del gioco andavano cambiate.

Oggi siamo di fronte a un gigantesco, prevedibile e gestibile cambio di generazioni. C'è il tempo ed è tempo per organizzarlo. Non sono chiari e mancano gli strumenti. Il diluvio di chiacchiere sull'emergenza occupazionale, sulla necessità di dare spazio ai giovani, di aumentare l'offerta formativa fa il paio con una miserevole offerta di soluzioni pratiche.

I giovani sono spesso e come al solito usati come cortina fumogena, a volte come pretesto. Ci chiediamo allora. Cosa dovremmo cambiare?

Per esempio il tirocinio del corso triennale, a parte lodevoli eccezioni, è stagnante da molti anni e i giovani che vi partecipano mostrano inquietudine e spesso malcontento. Se è vero come è vero che con la Scuola di Simulazione (troverete dettagli da ora in poi nella nostra suite di Riviste), stiamo integrando la pratica medica quotidiana la formazione medica classica, dobbiamo constatare che il percorso di formazione dei futuri medici di medicina generale non sta centrando tutte le priorità che gli obiettivi delle moderne Cure Primarie presupporrebbero a partire da quelle più banali, per esempio le endovenose.

Figurarsi la trasformazione dell'organizzazione degli studi, l'evoluzione tecnologica, la presa in carico di nuove popolazioni, nuove terapie, nuovi trattamenti, nuove malattie nuove conoscenze mediche, gli studi medici finalizzati all'insegnamento e simili bazzecole.

Il tirocinio è statico, pesante, spesso vecchio. Teorico più che pratico (esattamente l'opposto di quello che prevedeva la legge istitutiva), trascorso spesso in lezioni frontali. Di molte delle necessità citate sopra, spesso non conosce nemmeno l'esistenza.

Nessuno ha mai avuto peraltro il coraggio e il pudore di affrontare il problema dei criteri di selezione dei formatori, spesso scelti secondo criteri opachi.

È tipico della formazione in generale e di quella medica in particolare, esaltare la capacità culturale dei formatori sulla base di quanto hanno letto, postillato e commentato. Di quante presentazioni powerpoint hanno preparato, di quante lezioni e conferenze hanno tenuto.

È giusto. L'esperienza è fondamentale. Ma siamo certi che la capacità didattica si esaurisca nel mero curriculum da relatore di corsi?

Qualcuno ha mai chiesto a un formatore: mi scusi, lei ha mai pubblicato un articolo, una ricerca originale. Ha mai partecipato o meglio elaborato uno studio clinico originale o un trial? Ha mai partecipato a un progetto di ricerca o di studio? Se cerco sugli indici, trovo il suo nome, quante volte è stato citato un suo lavoro, una sua pubblicazione di qualche rilievo? Si è mai occupato del miglioramento della professione sul campo, sperimentando soluzioni innovative. Ha mai insegnato le cose fatte da lei o dal suo gruppo o dalla sua associazione, oltre che citare le cose fatte da altri?

Lo so che molti storceranno il naso. Il solito snobismo di élite della SIMG, diranno molti.

Al contrario la nuova Medicina Generale ha solo due opzioni davanti a sé: nascere vecchia, spostando persone secondo l'anagrafe. Un pensionato va, un giovane entra. Si spostano pazienti da una lista all'altra. Nulla cambia e ricomincia il solito stressante inconcludente tran tran di sempre. Non c'è l'infermiera, i locali sono insufficienti, si lavora da soli, tre o quattro studi diversi, tutti fatti di corsa, una domanda terribile di prestazioni, incontrollabile e asfissiante.

E l'innovazione organizzativa, il tempo per osservare, formarsi sui veri bisogni, il tempo di imparare, il tempo di cambiare, sperimentare nuovi percorsi e nuovi modelli, dove stanno?

Chi e dove si impara a cambiare. A sostituire un vecchio (sic) medico di famiglia che va in pensione, senza continuare piattamente la passiva inefficienza del suo lavoro professionale, che ha provocato frustrazione e rabbia in tutti noi.

Chi insegna la "ribellione" rispetto al subentro passivo, tipo Enel; stesso contatore, cambia l'intestatario della bolletta?

Cosa altro se non una passione diversa, una formazione diversa, una stimolazione e un senso di appartenenza diversi, possono veramente fare di questo avvicendamento di generazioni un vero cambiamento di cultura, aria nuova, ricambio di metabolismi, finalmente una nuova professione.

Basta con il subentro. È l'ora di rivoltare questa professione come un calzino. Avere il coraggio di dire che formatori non ci si improvvisa, che vogliamo vedere e confrontarsi con i curricula. Che non ne possiamo più dei "traduttori dei traduttori di Omero", dei troppi copia-incollisti di diapositive che tramortiscono convegni, congressi e lezioni.

È l'ora a mio pare che tutto cambi davvero. Con calma ma rapidamente, senza fretta ma prima possibile. Dando alle nuove generazioni gli strumenti per superare il conformismo subentrista che trasferirà vecchi pazienti accompagnati da vecchie frustrazioni.

Di seguito pubblico una lettera che ci ha inviato un giovane medico da Palermo. Chiede e si chiede: perché malgrado uno sfrontato stucchevole richiamo alla centralità della Medicina Generale, io che sto per entrare nella Medicina Generale, non posso prescrivere un farmaco "innovativo" vecchio di 15 anni e tra un po' superato da molecole nuove e più avanzate?

Perché da 15 anni vogliono che migliori la presa in carico delle malattie croniche, ma possiamo prescrivere solo la metformina e poco più?

Perché dovremmo organizzare le cure primarie in maniera più efficiente e poi tutto il carico viene affidato agli specialisti?

In realtà la scrittura mi ha preso la mano. Volevo solo rappresentare le ragioni per cui cambiamo la rivista della SIMG, facendone uno strumento di comunicazione moderno, finalizzato alla conoscenza, alla formazione all'addestramento, alla ricerca scientifica.

Volevo introdurre uno schema mentale nuovo che è molto più di una nuova rivista. Lanciare nuove aperture nuove opportunità, scardinare il vecchiume e le consuetudine. Superare la cautela di un "passo alla volta".

Queste riviste dovranno essere scritte innanzitutto da chi le legge. Sembra un ossimoro ma non lo è.

Dobbiamo trattare i temi che stanno a cuore a chi la professione la vive e la soffre. Presentargli il messaggio che la SIMG propone da 37 anni. Si cambia solo trasformando il lavoro piatto e frustrante in un'opportunità di conoscenza, di ricerca, di studio e di cambiamento.

Questi obiettivi si raggiungono attraverso le scuole, che di volta in volta presenteremo, attraverso prodotti di ricerca, che pubblicheremo spesso in inglese, l'unica lingua della ricerca scientifica internazionale.

Presenteremo la scuola di simulazione, i nuovi strumenti di SIMG.

L'obiettivo è "Fate fiorire mille fiori, fate discutere cento scuole di pensiero".

Gaspare Giacomelli ha scritto la prima lettera inviata a questa rivista da molti anni.

Da ORA IN POI SI CAMBIA. La pubblicità non riusciamo per ora a eliminarla. Purtroppo serve a far sopravvivere la nostra rivista. Ma vogliamo trasformarla in una Rivista ECM, in una rivista di ricerca, di opinioni, di progetti.

E non solo per le giovani generazioni, consentite. Anche per quelli della mia generazione, i cosiddetti "vecchi" che hanno la certezza che si possa fare di più e di meglio, tutti insieme, magari appassionatamente.

Citando, con dotta espressione il maestro Joda di Guerre stellari: ".....Provare ? No! Fare, o non fare! Non c'è provare".

Per favore scrivete, lavoriamo insieme per cambiare le cose, mettete il naso e la bocca negli affari nostri, di tutti noi voglio dire.

Lettera di Gaspare Giacopelli da Palermo

Caro Direttore,

Sono Gaspare, un giovane medico che ha conseguito nel 2017 il titolo di Medicina Generale.

Mi trovo nel 'purgatorio' della Continuità Assistenziale in attesa di poter prendere anche io la Convenzione.

Da quando mi sono abilitato alla professione, ho sempre svolto attività di sostituzione di medici di famiglia e partecipato ai congressi nazionali SIMG degli ultimi anni.

Mi rivolgo a Lei in quanto reputo paradossale, se non surreale, che la nostra categoria di medici, capace di produrre lavori di rilevante valore scientifico riguardo le principali patologie croniche non trasmissibili (e non solo) si ritrovi a essere incatenata nell'atto della prescrizione dei farmaci più innovativi.

L'atto della prescrizione è sempre un momento in cui ci assumiamo delle responsabilità rispetto alla terapia che stiamo indicando ai nostri assistiti, sia questa riguardi farmaci a basso costo, sia che riguardi farmaci di ultima generazione.

Perché limitare un'intera categoria che, in scienza e coscienza, e convintamente vuole poter prescrivere il miglior farmaco per i loro pazienti?

Perché limitare cure salvavita solo a una piccolissima fetta di specialisti?

Sarebbe un atto di civiltà avere terapie di ultima generazione a disposizione di tutti i medici, soprattutto a disposizione di quei medici a stretto contatto con la popolazione.

Penso anche a farmaci la cui prescrizione non è strettamente correlata al decadimento delle condizioni del paziente, ma che migliora moltissimo le aspettative della loro vita.

Può la politica rivolgersi solo al mero risparmio economico, a discapito del bisogno di salute del paziente?

Un bisogno che sono convinto non verrà certamente risolto da un piano terapeutico o una scheda di monitoraggio aggiuntiva.

Risposta di Claudio Cricelli

Caro Gaspare,

grazie per aver scritto la tua lettera e per la franchezza con cui affronti il problema delle inspiegabili limitazioni prescrittive affidate ai piani terapeutici specialistici.

Troverai in questo numero una prima risposta nell'articolo di Gerardo Medea.

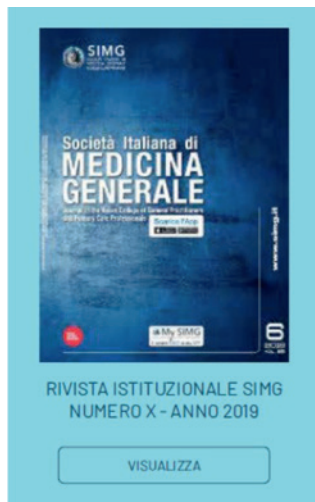
Nei prossimi numeri, affronteremo il problema dei Piani terapeutici e delle note Aifa in maniera sistematica, partendo dalla loro nascita fino ai giorni nostri.

Come cambia la RIVISTA

Il Progetto



La Rivista 4.0



RIVISTA ISTITUZIONALE SIMG
NUMERO X - ANNO 2019

VISUALIZZA

Le Aree Tematiche



POLITICA
E PROFESSIONI



DOCUMENTI SCIENTIFICI
PROFESSIONALI



DOCUMENTI SCIENTIFICI
PAPER ORIGINALI



CONT RIBUTI
LETTORI / SOCI



REDAZIONALI
COMMENTATI PHARMA

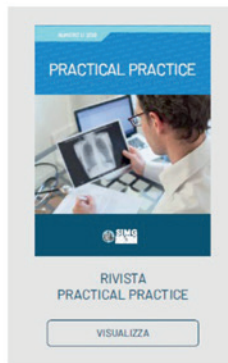
Contenuti Online

ALTRE RIVISTE



RIVISTA
ISTITUZIONALE POLITICA

VISUALIZZA



RIVISTA
PRACTICAL PRACTICE

VISUALIZZA



RIVISTA
SCIENTIFICA ALTO LIVELLO

VISUALIZZA

SIMG Learning Center



CORSI ECM

ACCEDI ALL'ELENCO
DEI CORSI FAD DISPONIBILI

VISUALIZZA



AULA FORMAZIONE

PILLOLE FORMATIVE E
APPROFONDIMENTI VIDEO

VISUALIZZA

Area Congressuale



CONGRESSI



20 ottobre 2017
Congresso Nazionale SIMG 2017



30 ottobre 2016
Congresso Nazionale SIMG 2016



30 ottobre 2015
Congresso Nazionale SIMG 2015

Piani Terapeutici e malattie croniche territoriali: una storia infinita



Gerardo Medea

Giunta Esecutiva Nazionale SIMG

Il nostro Paese è l'unico in Europa a limitare, attraverso i Piani Terapeutici (PT), la podestà prescrittiva dei medici di medicina generale (MMG) di alcuni farmaci innovativi, regolarmente autorizzati all'uso clinico e destinati alla terapia delle più diffuse patologie croniche a livello territoriale, come il diabete, la fibrillazione atriale (per i nuovi anticoagulanti orali, NAO) e, per ultima, anche la BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva).

I PT rappresentano la strategia prioritaria di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) destinata al controllo e promozione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci innovativi. Per meglio comprendere la situazione è utile descrivere le diverse modalità attraverso le quali un farmaco può essere autorizzato alla vendita in Italia.

Dopo l'autorizzazione alla commercializzazione di un nuovo farmaco a livello Europeo da parte dell'EMA (*European Medicine Agency*), seguono le procedure finalizzate all'accesso nei diversi Stati.

In Italia i farmaci etici, oltre che essere inseriti in una delle due classi di rimborsabilità ("A" o "C", "a carico" o "non a carico" rispettivamente del Sistema Sanitario Nazionale, SSN), sono anche ulteriormente stratificati in base alle modalità prescrittive e distributive degli stessi. Quest'ultima evenienza si verifica soprattutto per i farmaci innovativi e/o molto costosi e/o se sono destinati a patologie complesse di esclusiva pertinenza e gestione specialistica.

Le modalità AIFA di rimborso dei farmaci da parte del SSN sono in sintesi:

- Fascia A (secondo le indicazioni approvate, come da scheda tecnica);
- Nota AIFA (con limitazioni prescrittive);
- Piani Terapeutici che possono essere di vari tipi:

- standard, accompagnati o meno da una nota AIFA, ad es. albumina (Nota n. 15), goserelin (Nota n. 51);
- con scheda specifica predisposta da AIFA (ad es. epoetina);
- *web based* (ad es. incretine, NAO);
- Registri di monitoraggio per i farmaci innovativi (*web based*).

Si tratta di strumenti adottati con l'obiettivo primario di regolamentare la rimborsabilità e l'uso appropriato dei medicinali, finalizzati in alcuni casi a gestire l'incertezza clinica ed economica conseguente all'accesso a un medicinale. In questo ambito è opportuno distinguere gli strumenti di regolamentazione dell'uso appropriato dei medicinali, da quelli di monitoraggio dell'uso.

Nel primo caso, le cosiddette "note AIFA" rappresentano uno strumento regolatorio per indirizzare l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura, escludendo le indicazioni d'uso non rimborsate dal SSN. Sempre nella prima categoria rientrano anche i PT, che hanno l'obiettivo di limitare l'uso rimborsato dal SSN a specifiche indicazioni e/o sottogruppi di pazienti compresi nell'ambito delle indicazioni registrate.

I registri di monitoraggio, sviluppati a partire dal 2005 per 12 farmaci dell'area oncologica e poi sempre di più allargati fino a superare il centinaio, sono finalizzati a certificare l'avvio al trattamento di specifiche categorie di pazienti/indicazioni, oltre a rilevare le modalità d'uso del medicinale e la durata del trattamento.

La logica generale che sostiene questa complessa impalcatura di monitoraggio, controllo e limitazione prescrittiva è in gran parte condivisibile, ma abbiamo molte perplessità circa il metodo con cui essa, è stata traslata alle cure primarie.

Le autorità regolatorie hanno, infatti, il compito di garantire l'accesso alle tecnologie sanitarie potenzialmente efficaci per i pazienti, garantendo il miglior rapporto costo/beneficio, evitando lo spreco di risorse del SSN, fronteggiando le risorse limitate, l'aumento dei costi sanitari e delle terapie innovative. È il principio della "sostenibilità", più che mai attuale per le fragili sorti dei SSN.

La strategia di *governance* adottata al fine di ottimizzare l'allocatione delle risorse è stata legittimamente quella di potenziare gli strumenti volti a individuare aree di inappropriata per orientare politiche coerenti con i bisogni di salute.

L'appropriatezza è quindi il mezzo necessario per bilanciare le incertezze cliniche e finanziarie con la sicurezza dei pazienti e la sostenibilità economica.

Nell'ambito dell'assistenza sanitaria una cura può considerarsi appropriata quando sia associata a un beneficio netto o, più precisamente, quando è in grado di massimizzare il beneficio e minimizzare il rischio al quale un paziente va incontro quando accede a determinate prestazioni o servizi. L'appropriatezza comporta implicazioni dirette e indirette riguardanti la procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel *setting* più adatto. L'appropriatezza clinica è oggetto di una specifica attività da parte del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Essa, inoltre, è una dei cinque principi su cui sono stati istituiti i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA: G.U. n. 65 del 18 marzo 2017).

A proposito delle Note (ma il concetto può essere traslato per logica anche ai PT) sul sito AIFA (www.agenziafarmaco.it) si legge: "Le Note sono uno strumento

regolatorio che definisce alcuni ambiti di rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione del medico. Rappresentano, tuttavia, delle indicazioni che ogni medico deve obbligatoriamente rispettare per poter prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN. Le Note hanno, soprattutto, la finalità di garantire ai cittadini un uso appropriato dei farmaci, promuovendo tra i medici e tra i pazienti, l'impiego corretto dei medicinali secondo prove di efficacia consolidate".

Le Note dunque, originariamente pensate come strumento di governo della spesa farmaceutica, sono progressivamente diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate. In questo senso, tra gli strumenti che regolano l'accesso ai farmaci, le Note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple.

Tuttavia, anche nel caso in cui si volesse ragionevolmente accettare il principio che un farmaco innovativo, i cui effetti sulla salute sono sconosciuti in *real world*, possa essere temporaneamente affidato alla sola prescrizione specialistica per un congruo e limitato lasso di tempo (due anni?), riteniamo che solo l'immediato coinvolgimento dei medici di famiglia, che hanno la responsabilità della persona nel suo complesso, possa immettere i farmaci innovativi in contesti reali e nei pazienti non selezionati, per evidenziare effetti avversi dovuti ad esempio a interazioni o alle comorbilità.

Solo se si dà la possibilità ai MMG di assumere la piena responsabilità prescrittiva dei farmaci con PT fin dalle prime fasi di monitoraggio, essi potranno padroneggiarne l'uso, l'efficacia, la sicurezza e la convenienza.

Non abbiamo ragioni di dubitare, dunque, che la Medicina Generale italiana non sia in grado di applicare le raccomandazioni di buona pratica clinica da parte dell'Agenzia Regolatoria e le Linee Guida (LLGG) nazionali e internazionali, anche perché alla stesura di quelle stesse LLGG la Medicina Generale spesso ha fornito il suo contributo. Ci preoccupano, inoltre, le conseguen-

ze professionali che la situazione dei PT per i farmaci innovativi per il diabete sta determinando.-

L'anno di immissione in commercio del primo farmaco con effetto incretinico (sitagliptin) risale oramai al 2008 e, a breve, scadrà di brevetto. Da allora sono stati commercializzati altri quattro inibitori della DPP-4 (di-peptidil-peptidasi-4), per un totale di sette brand in monocomponente e cinque in associazione con metformina o pioglitazone.

Ci sono poi cinque nuovi GLP-1 *receptor agonists* in brand monocomponenti (l'exenatide è stato commercializzato nel 2006) e uno in associazione con l'insulina degludec. Recentemente sono stati commercializzati nuovi antidiabetici orali, gli inibitori del SGLT2 (trasportatori sodio-glucosio tipo 2) con effetto glicosurico, con tre diversi prodotti in monocomponente e altrettanti in associazione con la metformina.

In totale, dunque, sono state introdotte nella terapia del diabete mellito tipo 2 ben 13 nuove molecole, con 24 nomi commerciali diversi.

La gran parte di essi però sono ignorati dalla gran parte della Medicina Generale italiana non tanto e non solo per i nomi commerciali, ma... cosa ben più grave... per i loro meccanismi di azione, gli usi clinici, la sicurezza e i vantaggi per i pazienti con diabete.

Gli *Standard di Cura Italiani del Diabete 2018* e subito dopo le Raccomandazioni Europee della EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), in base alle recenti evidenze sull'efficacia nella prevenzione del rischio cardiovascolare (RCV) hanno nel frattempo promosso questi farmaci (con il necessario distinguo tra le varie classi o le singole molecole, in conseguenza dei trial a supporto) quale prima scelta dopo la metformina, soprattutto in alcune categorie di pazienti (ad alto RCV o con insufficienza renale cronica).

Le gliflozine hanno effetti favorevoli su alcuni fattori di RCV, come il peso corporeo e la pressione arteriosa. Nel primo trial di outcome cardiovascolare con una molecola della classe, lo studio EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo (Zinman et al., 2015); inoltre,

si è registrata un'ampia riduzione della mortalità cardiovascolare e della mortalità totale, oltre a una diminuzione marcata dell'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (Zinman et al., 2015). Nello studio CANVAS, condotto su pazienti prevalentemente con malattia cardiovascolare nota, canagliflozin ha determinato una riduzione di incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco simili a quelle di empagliflozin in EMPAREG-OUTCOME, ma senza un'analogia riduzione della mortalità (Nel et al., 2017).

Per quanto riguarda gli agonisti del recettore GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), lo studio LEADER, con liraglutide, condotto su oltre 9000 pazienti in maggioranza in prevenzione secondaria, con una durata di osservazione media di circa 4 anni, ha dimostrato la capacità della liraglutide di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità totale e cardiovascolare (Marso et al., 2016).

Al contempo le sulfaniluree e le glinidi sono state declassate a farmaci di 3^a scelta ed estrema ratio a causa del loro dimostrato maggior rischio di ipoglicemie e di conseguenza di effetti cardiovascolari avversi.

I PT stanno dunque di fatto producendo un vuoto culturale pericolosissimo nelle cure primarie, per colmare il quale, quando ciò diventerà ineludibile, occorreranno anni (e ingenti investimenti) o nuove generazioni di MMG con più favorevoli regole prescrittive. Già la Legge 115/87 aveva (incolpevolmente... s'intende) ferito e fiaccato l'impegno della Medicina Generale circa la gestione e presa in carico dei pazienti diabetici. I PT stanno infliggendo da questo punto di vista il colpo letale.

Giova ricordare, infine, alcuni altri sgradevoli effetti collaterali che la vicenda PT per i farmaci innovativi per il diabete sta provocando. Essi, infatti, amplificano il già noto fenomeno dell'inerzia terapeutica e quindi un ritardato accesso alle cure. Logico supporre che, alla luce delle ottime performance di alcuni di questi farmaci innovativi sul RCV, esso si potrebbe tradurre in un maggior numero di eventi cardiovascolari acuti e quindi di decessi e/o ricoveri ospedalieri. E si amplificano e si allungano pure, senza dubbio, le liste di attesa per l'accesso ai

Centri Diabetologici, già intasati a causa del noto aumento dell'incidenza e prevalenza del diabete mellito tipo 2. Si sottrae così tempo prezioso per le più appropriate funzioni specialistiche di 2° e 3° livello.

La logica dei sylos economici (per cui ogni comparto del SSN agisce come se gli altri non esistessero) conduce al paradosso che un ipotetico risparmio ottenuto nella spesa farmaceutica con le limitazioni prescrittive dei PT, viene annullato dai maggiori costi derivanti dalla perdita di efficacia ed efficienza in altri settori non comunicanti con il precedente.

Il sacrosanto principio dell'appropriatezza prescrittiva non può trasformarsi dunque in un'arma a doppio taglio tale da danneggiare ruolo, compiti e funzioni dei

medici di famiglia nella presa in carico di importanti patologie croniche territoriali; anche esponendoli a seri rischi medico legali, nel caso in cui un paziente si ritenesse legittimamente danneggiato dalla mancata prescrizione di farmaci efficaci nella prevenzione di gravi complicanze. E neppure i PT dovrebbero rappresentare un consistente motivo di accesso alle strutture specialistiche, il cui tempo prezioso dovrebbe essere più opportunamente impiegato.

Ed è opportuno, infine, che oltre all'appropriatezza, nei ragionamenti connessi al problema dei PT si cominciasse a tenere più in conto gli outcome di salute.

Se oggi appare improponibile, data l'esiguità delle risorse disponibili rispetto ai

bisogni, "definire gli obiettivi di cura adeguando le risorse" come l'ipotesi opposta cioè "definire le risorse e adeguare gli obiettivi di cura", la terza logica alternativa è quella di "Governare gli outcome clinico-sanitari di cura attraverso un controllo dei costi, guidato dall'efficienza clinica e organizzativa".

Non risparmiare un euro a tutti i costi, ma rendere efficiente e produttivo ogni euro di costo risparmiato.

Nota: la bibliografia è disponibile, su richiesta, all'indirizzo:

medea.gerardo@simg.it.

Conflitto di Interessi

Gerardo Medea dichiara di non avere alcun conflitto di interesse.

Evoluzione delle GOLD, cos'è cambiato nella stadiazione e indicazioni terapeutiche nella BPCO in fase stabile



Francesco Paolo Lombardo

Medico di Medicina Generale, Responsabile Settore Pneumologia, Macroarea Cronicità SIMG

Molto è cambiato, da quando venne pubblicato il primo report delle *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), probabilmente il più noto documento di consenso sulla bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), nel 2001.

Proviamo a ripercorrerne il cammino per quanto riguarda la stadiazione e le indicazioni terapeutiche della BPCO.

Per quanto riguarda la diagnosi il criterio è rimasto stabile, la diagnosi di BPCO è fondata sull'esame spirometrico, e si può parlare di BPCO, quando il rapporto volume espiratorio massimo nel 1° secondo/capacità vitale forzata (FEV1/CVF) post broncodilatatore è < 70%. Il rapporto fisso FEV1/CVF ha ricevuto e riceve tutt'ora molte critiche in quanto tende a sovrastimare l'ostruzione nei pazienti di età più avanzata (> 50 anni) e tende a sottostimarla nei pazienti di età più giovane (< 50 anni). Le GOLD nel documento 2018 hanno in parte recepito questa critica, affermando che "la dimostrazione della presenza o dell'assenza di ostruzione del flusso aereo basata sulla singola misurazione o sul dato VEMS/CVF post broncodilatatore deve essere riconfermata dalla ripetizione di una spirometria in un secondo momento se il valore è fra 0,6 e 0,8, dal momento che in alcuni casi il dato può variare come risultato di una variazione biologica quando misurato dopo un lungo intervallo". (GOLD Workshop report 2018 cap. 2 pagina 13).

Per quanto riguarda invece la stadiazione di gravità e le indicazioni terapeutiche molto è cambiato, in particolare modo a partire dall'edizione 2011.

Proverò ad analizzare quindi come questi aspetti siano cambiati nel corso degli anni. Un primo periodo è quello che possiamo considerare dall'esordio al 2006.

La stadiazione di gravità del paziente BPCO è basata sulla gravità dell'ostruzione e vengono distinti (Fig. 1):

- uno stadio 0-A rischio, che comprende i pazienti sintomatici (tosse ed espettorato) e con fattori di rischio per BPCO (fumo, inquinamento domestico, agenti occupazionali) ma che alla spirometria non presentano ostruzione, e gli stadi I (lieve), II (moderata) III (grave), sulla base del grado di ostruzione;
- lo stadio I (BPCO lieve) comprendeva i pazienti con FEV1/CVF < 70% e FEV1 ≥ 80% del predetto, con o senza sintomi cronici.
- lo stadio II (BPCO moderata) compren-

deva i pazienti con FEV1/CVF < 70% e FEV1 compreso fra ≥ 30% e < 80 del predetto con o senza sintomi cronici. Lo stadio II veniva però suddiviso in stadio IIA (pazienti con FEV1 compreso fra ≥ 50 e < 80%) (con o senza sintomi cronici) e stadio IIB (pazienti con FEV1 compreso fra ≥ 30 e < 50% del predetto) (con o senza sintomi cronici);

- lo stadio III (grave) comprendeva invece i pazienti con FEV1/CVF < 70% e FEV1 < 30% del predetto o pazienti con FEV1 < 50% del predetto, che però presentavano insufficienza respiratoria o segni clinici di scompenso cardiaco destro.

Nelle indicazioni terapeutiche in tutti gli stadi si ritenevano basilari la riduzione dei fattori di rischio, l'educazione del paziente mirata soprattutto alla disassuefazione al

FIGURA 1.

Classificazione di gravità della BPCO - GOLD 2001.

STADIO	CARATTERISTICHE
0: A RISCHIO	Spirometria normale, sintomi cronici
I LIEVE	VEMS/CV < 70%; VEMS ≥ 80% del predetto con o senza sintomi cronici
II: MODERATA	VEMS/CV < 70%; 30% ≤ VEMS < 80% del predetto con o senza sintomi cronici
II A:	50% ≤ VEMS < 80% del predetto
II B:	30% ≤ VEMS < 50% del predetto con o senza sintomi cronici
III: GRAVE	VEMS/CV < 70%; VEMS < 30% del predetto o VEMS < 50% del predetto in presenza di insufficienza respiratoria o di segni clinici di scompenso cardiaco destro

TABELLA I.

Terapia farmacologica BPCO in fase stabile - GOLD 2001.

Stadio BPCO	Terapia farmacologica
0 a rischio	Nessun trattamento farmacologico
I lieve	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno
II A moderata	Trattamento regolare con uno o più broncodilatatori, corticosteroidi inalatori (in caso di ripetute riacutizzazioni) broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno. Riabilitazione
II B moderata	Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori, corticosteroidi inalatori (in caso di ripetute riacutizzazioni) broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno. Riabilitazione
III grave	Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori, corticosteroidi inalatori (in caso di sintomi e di risposta spirometrica o ripetute riacutizzazioni) trattamento complicanze, riabilitazione, ossigenoterapia a lungo termine (in presenza di insufficienza respiratoria, considerare un trattamento chirurgico)

fumo e le vaccinazioni antinfluenzali e anti pneumococcica. Le indicazioni al trattamento farmacologico e non farmacologico della BPCO in fase stabile GOLD 2001) sono riassunte nella Tabella I. Già nell'edizione 2005 (italiana) delle

FIGURA 2.

Classificazione spirometrica di gravità della BPCO - GOLD 2005.



GOLD la stadiazione spirometrica di gravità abbandona lo stadio IIA e IIB per diventare quella indicata nella Figura 2 con BPCO lieve, moderata, grave e molto grave, viene mantenuto ancora lo stadio 0 a rischio e nel 2006 viene richiamata l'attenzione sulla necessità che la spirometria debba essere fatta con test di broncodilatazione.

Le indicazioni terapeutiche farmacologiche della BPCO in fase stabile si sono mantenute praticamente immutate fino all'edizione 2006 delle GOLD tranne alcune precisazioni (soprattutto sulle riacutizzazioni) che sono evidenziate nella Tabella II e viene specificato l'utilizzo in terapia dei broncodilatatori a lunga durata d'azione a partire dallo stadio di ostruzione moderata.

Dal 2007 al 2010 in sostanza le GOLD non considerano più nella stadiazione di gravità lo stadio zero a rischio mentre le indicazioni terapeutiche per la fase stabile non subiscono variazioni (Fig. 3).

Nell'edizione dicembre 2011 delle GOLD si assiste a una "rivoluzione" nella stadiazione di gravità del paziente BPCO, si abbandona la stadiazione basata esclusivamente sulla gravità dell'ostruzione spirometrica per arrivare a una nuova stadiazione di gravità definita "combinata" in 4 quadranti detti A, B, C, D, in cui alla stadiazione di gravità spirometrica vengono affiancati altri elementi di valutazione, segnatamente il livello dei sintomi, misurati con dei questionari (Modified British Medical Research Council Questionnaire (mMRC) sulla dispnea e il CAT BPCO, Tab. III, Fig. 4), e il tipo e numero di riacutizzazioni. La stadiazione di gravità spirometrica inoltre abbandona nello stadio GOLD 4 di ostruzione molto grave la possibilità di includere anche i pazienti con FEV1 < 50% con insufficienza respiratoria e scompenso cardiaco destro, definendo come paziente in stadio molto grave solo chi ha un FEV1 < 30% (Figg. 5, 6).

Già nelle edizioni precedenti, le GOLD (edizione italiana) avevano ricordato altri sistemi di stadiazione della BPCO, ad esempio il *Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity* (BODE), che accanto al FEV1 considerava anche il *Body Mass Index* (BMI), la capacità d'esercizio, misurata col test del cammino dei 6 minuti, e il grado di dispnea, misurata col questionario mMRC, ma non avevano modificato la

TABELLA II.

Terapia della BPCO in fase stabile - GOLD 2006.

Stadio BPCO	Terapia farmacologica
0 a rischio	Nessun trattamento farmacologico
Il lieve FEV1 > 80%	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno
Il moderata FEV1 ≥ 50% < 80%	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno trattamento regolare con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione, riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni
Il grave FEV1 ≥ 30 < 50%	Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno. Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori a lunga durata d'azione, corticosteroidi inalatori (in pazienti con ripetute riacutizzazioni, (> 3 negli ultimi 3 anni). Riabilitazione per un numero minimo efficace di sessioni.
IV molto grave FEV1 < 30% (o ≤ 50% con insufficienza respiratoria o scompenso cardiaco destro)	Trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori a lunga durata d'azione, Corticosteroidi inalatori (in pazienti con ripetute riacutizzazioni, (> 3 negli ultimi 3 anni). Trattamento complicanze, riabilitazione, OLT (in presenza di insufficienza respiratoria). Considerare NPPV (in caso di grave ipercapnia), considerare un trattamento chirurgico

stadiazione di gravità dell'ostruzione, che era rimasta basata sul FEV1.

Nella valutazione combinata di gravità presente nelle GOLD dal 2011 e fino all'edizione 2015:

Lo stadio A comprendeva quei pazienti con grado d'ostruzione 1 e 2 (FEV1 ≥ 50%), con basso livello dei sintomi (indicato da un punteggio del CAT < 10, mMRC 0 o 1 e meno 2 di riacutizzazioni nell'ultimo anno (zero o una riacutizzazione che però non abbia comportato il ricovero ospedaliero).

Lo stadio B comprendeva i pazienti BPCO con grado di ostruzione spirometrica 1 e 2 (FEV1 ≥ 50%), con 0 o 1 riacutizzazione non seguita da ricovero ospedaliero nell'ultimo anno, ma con un alto livello di sintomi (punteggio CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2).

I pazienti in stadio C erano quelli con grado di ostruzione spirometrica 3 e 4 (FEV1 < 50%), con almeno 2 riacutizzazioni all'anno (o anche una sola riacutizzazione che avesse comportato il ricovero ospedaliero), ma con punteggio del CAT < 10 e mMRC 0 o 1 (basso livello di sintomi).

Infine i pazienti BPCO in stadio D erano quelli con frequenti riacutizzazioni (> di 2 riacutizzazioni/anno o anche una che avesse comportato il ricovero ospedaliero), grado di ostruzione spirometrica 3 e 4 (FEV1 < 50%) e alto livello di sintomi (mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10).

Questo nuovo sistema di stadiazione ricevette molte critiche, ma aveva, a parere di chi scrive, un importante dato positivo, evidenziava cioè che il solo FEV1, pur essendo un importante predittore di mortalità per tutte le cause, da

FIGURA 3.

Classificazione spirometrica di gravità della BPCO.

Classificazione spirometrica(*) di gravità della BPCO	
Progetto Mondiale BPCO 2010	
STADIO	CARATTERISTICHE
I LIEVE	VEVS/CVF < 0.7; VEVS ≥ 80% del teorico
II MODERATA	VEVS/CVF < 0.7; 50% ≤ VEVS < 80%
III GRAVE	VEVS/CVF < 0.7; 30% ≤ VEVS < 50%
IV MOLTO GRAVE	VEVS/CVF < 0.7; VEVS < 30% del teorico o VEVS < 50% del teorico in presenza di insufficienza respiratoria (PaO ₂ < 60 mmHg)

(*) Basata sulla spirometria post-broncodilatatore

TABELLA III.

Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO 2011: questionario modificato MRC (mMRC).

Rispondere a una sola domanda	
mMRC livello 0: mi manca il respiro solo sotto sforzo fisico intenso	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 1: mi manca il respiro quando cammino di fretta in pianura o cammino in salita	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 2: a causa della mancanza di respiro cammino più piano dei miei coetanei o sono costretto a fermarmi quando cammino al mio passo in pianura	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 3: sono costretto a fermarmi per riprendere il respiro dopo 100 metri o dopo pochi minuti di cammino al mio passo in pianura	<input type="checkbox"/>
mMRC livello 4: la mancanza di respiro è tale che non posso uscire di casa e/o mi manca il respiro per manovre semplici quali vestirmi o svestirmi	<input type="checkbox"/>

FIGURA 4.
Il questionario COPD Assessment Test (CAT).

Non tossisco mai	0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	PUNTEGGIO
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	
			PUNTEGGIO TOTALE 0-40

L'interpretazione:	
Punteggio CAT	Impatto della BPCO sulla vita del paziente
> 30	Molto alto
> 20	Alto
10-20	Medio
< 10	Basso

Breve, semplice, standardizzato e validato

solo non è probabilmente sufficiente a caratterizzare al meglio i pazienti BPCO.

Nella Tabella IV vediamo come per gli stadi A, B, C, D la terapia non farmacologica rimanga sostanzialmente uguale e come invece cambiano invece le indicazioni alla terapia farmacologica nella fase stabile, che ora vedono una terapia di prima scelta, una di seconda scelta e delle scelte alternative. Come si può vedere per ogni stadio c'è una terapia di prima scelta, in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, una terapia di seconda scelta e successivamente delle scelte alternative.

Nel novembre 2016, la nuova "rivoluzione" delle GOLD, infatti pur ribadendo la necessità della spirometria con test di broncodilatazione per la diagnosi di BPCO, e consigliando un approfondimento diagnostico, quando il livello dell'ostruzione non correla con il livello dei sintomi, il grado di ostruzione spirometrico non viene più considerata nella stadiazione di gravità A, B, C, D, che viene ora basata solo su due fattori: livello dei sintomi e riacutizzazioni della BPCO (Fig. 7).

I pazienti BPCO in stadio A, sono quei pazienti con basso livello di sintomi (mMRC0-1, CAT < 10) e con nessuna riacutizzazione di BPCO o 1 non seguita da ricovero ospedaliero, nell'anno precedente. Lo stadio B invece comprende quei pazienti con alto livello di sintomi (mMRC ≥ 2, CAT > 10).

In stadio C troviamo i pazienti con basso livello di sintomi (mMRC0-1, CAT < 10) e con almeno 2 riacutizzazioni/anno o anche 1 seguita da ricovero ospedaliero.

In stadio D infine i pazienti BPCO con alto livello di sintomi (mMRC ≥ 2, CAT > 10) e frequenti riacutizzatori (≥ 2 riacutizzazioni/anno o 1 seguita da ricovero ospedaliero).

L'opinione di chi scrive è che questo nuovo criterio di stadiazione di gravità delle GOLD, che esclude il livello di ostruzione spirometrica dalla stadiazione di gravità, presenta alcune criticità: la stadiazione di gravità sembra così basata su criteri soggettivi, da parte del paziente (questionari), o da parte del medico, per quanto riguarda le riacutizzazioni (è noto infatti che a tutt'oggi non c'è un marker (biomarker) certo di riacutizzazione, definita ancora nelle GOLD come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori, che richiede una terapia aggiun-

FIGURA 5.
Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento o prevenzione della BPCO 2011: classificazione di gravità spirometrica della BPCO.

Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento e prevenzione della BPCO 2011: Classificazione di gravità spirometrica della BPCO	
In pazienti con VEMS/CVF < 0.70 dopo broncodilatatore	
GOLD 1: Lieve	VEMS ≥ 80% del teorico
GOLD 2: Moderata	50% ≤ VEMS < 80% del teorico
GOLD 3: Grave	30% ≤ VEMS < 50% del teorico
GOLD 4: Molto Grave	VEMS < 30% del teorico
*Classificazione basata sul valore di VEMS misurato dopo broncodilatatore	

FIGURA 6.

Progetto strategico mondiale per la diagnosi, trattamento o prevenzione della BPCO: valutazione combinata di gravità della BPCO.



tiva. E infine un *cut off* del CAT = 10 (su punteggio massimo di 40...) può caratterizzare un alto livello di sintomi?

Anche le indicazioni alla terapia farmacologica della BPCO in fase stabile, cambiano in modo sostanziale, con le GOLD 2017 (Fig. 8).

Lo stadio A prevede l'utilizzo di un broncodilatatore (confermato come farmaco cardine della terapia per la BPCO), che può essere a breve o lunga durata d'azione, in base all'efficacia sui sintomi la terapia può esse-

re confermata, sospesa o si può provare una tipologia diversa di farmaco.

Lo stadio B prevede dall'inizio l'utilizzo di un broncodilatatore a lunga durata d'azione, raccomandato rispetto agli *short acting*, senza preferenza inizialmente per un *long acting beta-adrenoceptor agonists-β* (LABA) o un *long acting muscarinic agonists* (LAMA), ma valutati nel singolo paziente, in base al miglioramento dei sintomi. Se persiste dispnea con la monoterapia, viene posta la raccomandazione all'utilizzo di

due broncodilatatori (LAMA + LABA), nei pazienti con dispnea grave viene consigliata la valutazione di una terapia iniziale con l'associazione LABA + LAMA, in mancanza di miglioramento dei sintomi si può valutare il ritorno a un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione.

Lo stadio C prevede l'utilizzo in fase iniziale di un LAMA (ritenuto superiore ai LABA nel prevenire le riacutizzazioni), seguito dall'associazione LABA + LAMA, se vi è persistenza delle riacutizzazioni, considerando comunque la possibilità di utilizzo dell'associazione LABA/steroidi per via inalatoria (ICS), valutando il rischio segnalato di polmoniti, con l'utilizzo degli ICS inalatori.

Lo stadio D, infine, prevede una terapia iniziale con un LAMA o con l'associazione LABA/LAMA. In caso di persistenti riacutizzazioni, si può considerare un incremento di terapia passando alla triplice terapia con ICS/LABA/LAMA, ma viene anche proposta la terapia con ICS/LABA (specie se vi è ipereosinofilia e in caso di sintomi o riacutizzazioni persistenti anche qui il passaggio alla triplice terapia con ICS/LABA/LAMA). Se nonostante la triplice terapia con ICS/LABA/LAMA vi fossero ulteriori riacutizzazioni le GOLD indicano il ricorso all'utilizzo di roflumilast, nei pazienti con FEV1 < 50%, soprattutto in quei pazienti che hanno avuto una riacutizzazione di BPCO con ricovero

TABELLA IV.

Trattamento della BPCO stabile: trattamento non farmacologico.

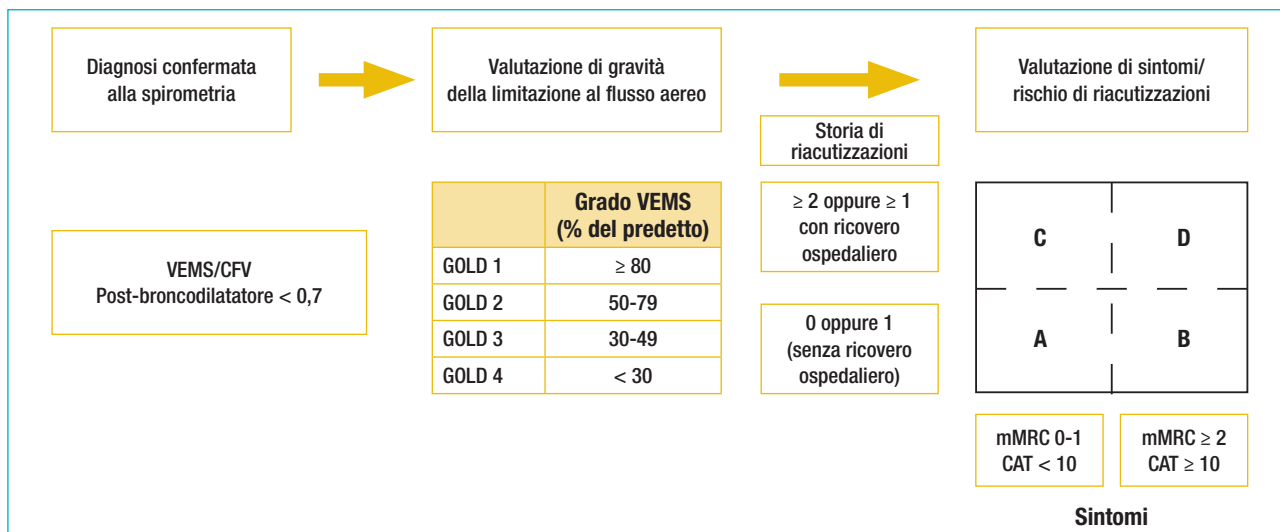
Paziente (gruppo)	Essenziale	Raccomandato	Secondo le linee guida locali
A	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico)	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica
B, C, D	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico) Riabilitazione respiratoria	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica

Trattamento farmacologico (i farmaci sono menzionati in ordine alfabetico e quindi non necessariamente in ordine di preferenza)

Paziente	Prima scelta	Seconda scelta	Scelte alternative
A	SAMA prn o SABA pnr	LAMA o LABA o SABA e SAMA	Teofillina
B	LAMA o LABA	LAMA e LABA	SABA e/o SAMA Teofillina
C	ICS + LABA o LAMA	LAMA e LABA o LAMA e inibitori PDE4 o LABA e inibitori PDE4	SABA e/o SAMA Teofillina
D	ICS + LABA e/o LAMA	ICS + LABA e LAMA o ICS + LABA e inibitori PDE4 o LAMA + LABA o LAMA + inibitori PDE4	Carbocisteina SABA e/o SAMA Teofillina N-acetilcisteina

FIGURA 7.

Lo strumento di valutazione ABCD modificato.



ospedaliero nell'ultimo anno o considerare l'utilizzo di un macrolide, segnatamente l'azitromicina, per periodi prolungati (ma tale utilizzo, oltre al rischio di sviluppo di germi resistenti e a effetti negativi sull'udito segnalati dalle GOLD, per la normativa italiana sarebbe *off label*). Infine in caso di mancata efficacia della triplice terapia ICS/LABA/LAMA, viene suggerita sospensione dello steroide inalatorio. Viene, ovviamente

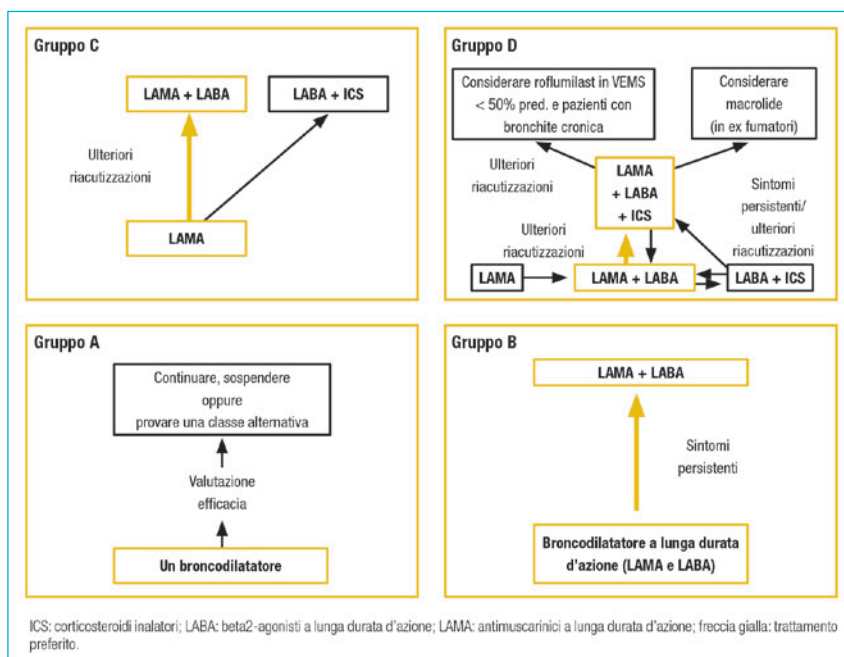
sempre raccomandata la terapia non farmacologica, e a partire dallo stadio B, l'attenta valutazione delle comorbidità, e il loro trattamento, poiché possono peggiorare i sintomi e la prognosi del paziente BPCO. Dalla prima edizione, le GOLD prevedevano ogni 5 anni, la revisione integrale del documento, mentre negli anni intermedi, erano riportati degli aggiornamenti "minori", basati sulle evidenze scientifiche, più recenti.

A distanza di appena due anni dall'ultima revisione "sostanziale", il 14 novembre 2018, viene pubblicato l'aggiornamento 2019 delle GOLD, che almeno in tema di terapia farmacologica della BPCO in fase stabile, importanti modifiche rispetto alle edizioni 2017/2018. Nessuna sostanziale modifica per quanto riguarda la stadiazione di gravità A, B, C, D rispetto alle edizioni 2017-2018 (Fig. 7). Le indicazioni alla terapia farmacologica della BPCO in fase stabile, invece presentano novità di rilievo.

La maggiore innovazione consiste nel distinguere una terapia farmacologica iniziale della BPCO, e porre successivamente delle eventuali modifiche alla stessa, dopo attento monitoraggio dei sintomi (segnatamente la dispnea) e delle riacutizzazioni. Analizziamo nel dettaglio cosa è cambiato rispetto alla precedente edizione delle GOLD.

FIGURA 8.

Terapia della BPCO stabile.

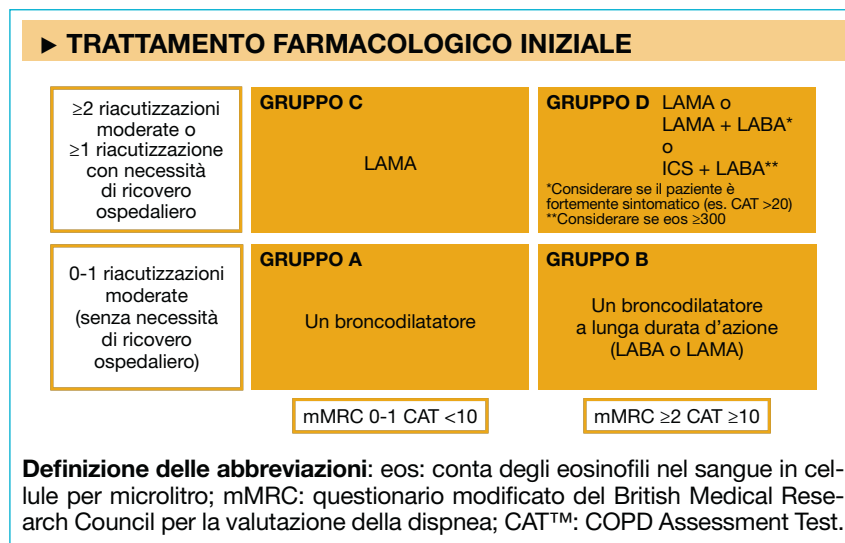


Terapia farmacologica iniziale (Fig. 9)

Gruppo A: non cambiano le indicazioni alla terapia rispetto alla precedente edizione, si consiglia di iniziare il trattamento con un broncodilatatore (a breve o lunga durata d'azione) mantenendo la terapia in caso di buona efficacia del trattamento sui sintomi. Gruppo B: come nelle GOLD 2017 viene suggerita una terapia iniziale con un broncodilatatore (LABA o LAMA) ma non viene indicato il passaggio alla terapia con LABA/

FIGURA 9

Trattamento farmacologico successivo - GOLD 2019.



LAMA, anche se comunque viene suggerito di considerare una terapia con LABA/LAMA nei pazienti con forte dispnea, nel pocket guide 2019.

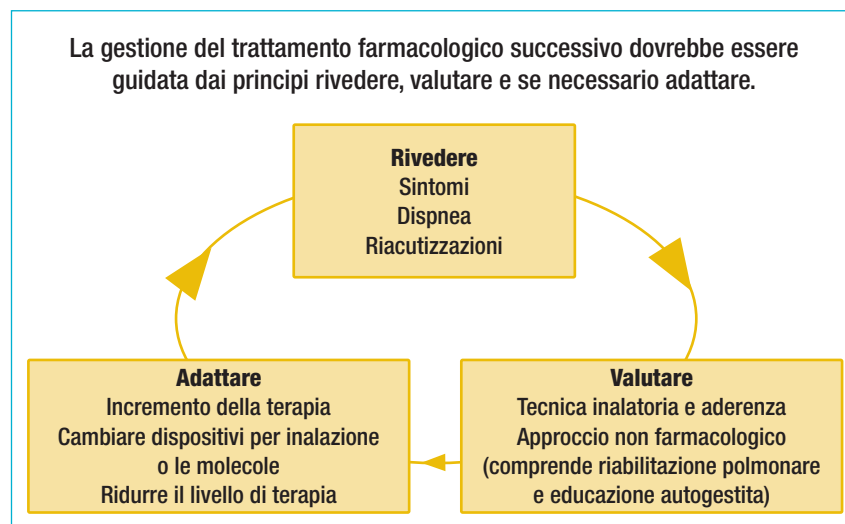
Gruppo C: a differenza della precedente edizione, viene posta l'indicazione (i pazienti in gruppo C sono quei pazienti con basso livello di sintomi, ma con frequenti riacutizzazioni) alla prescrizione di un singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione, dando la preferenza ai LAMA rispetto ai LABA, per la superiorità dimostrata rispetto ai LABA nel prevenire le riacutizzazioni. Ma a differenza dell'edizione precedente, non viene suggerito il passaggio all'associazione LABA + LAMA o ICS + /LABA per alcuni pazienti prevista nelle GOLD 2017, almeno nella terapia iniziale, rinviando l'utilizzo delle associazioni LABA + LAMA e LABA/ICS dopo follow-up dei sintomi e delle riacutizzazioni (ma vedi quanto suggerito per i pazienti del Gruppo B con forte dispnea sull'indicazione alla valutazione della terapia con LABA/LAMA).

Gruppo D: anche per i pazienti appartenenti a questo gruppo (alto livello di sintomi, a rischio di frequenti riacutizzazioni) in genere si dovrebbe iniziare la terapia con un LAMA, ritenuto efficace sia sui sintomi che nella prevenzione delle riacutizzazioni. A differenza dell'edizione precedente, nei pazienti con alto livello di sintomi, soprattutto dispnea e/o limitazione nell'attività fisica (caratterizzati da un punteggio del CAT > 20) si suggerisce

di iniziare il trattamento direttamente con l'associazione LABA + LAMA, per la dimostrata superiorità rispetto ai singoli componenti. Il trattamento iniziale con ICS + LABA, dopo un'attenta valutazione dei benefici clinici versus il rischio di polmoniti, può essere considerato nei pazienti con un numero di eosinofili circolanti > 300/μl o, viene raccomandata nei pazienti con una storia pregressa di asma. Nello schema della terapia iniziale non vengono quindi riportati l'utilizzo della triplice terapia ICS + LABA + LAMA, del roflumilast e del macrolide, ma a ben

FIGURA 10

Trattamento farmacologico successivo - GOLD 2019.



considerare, nello schema 2017, l'utilizzo di questi farmaci erano consigliati in caso di sintomi persistenti o ulteriori riacutizzazioni, quindi veniva suggerito sulla base di un monitoraggio dei pazienti.

Nelle GOLD 2019, questo ultimo aspetto viene focalizzato in maniera netta col suggerimento, dopo la terapia iniziale su descritta, di una rivalutazione dei sintomi e di eventuali riacutizzazioni, secondo quanto indicato nella Figura 10.

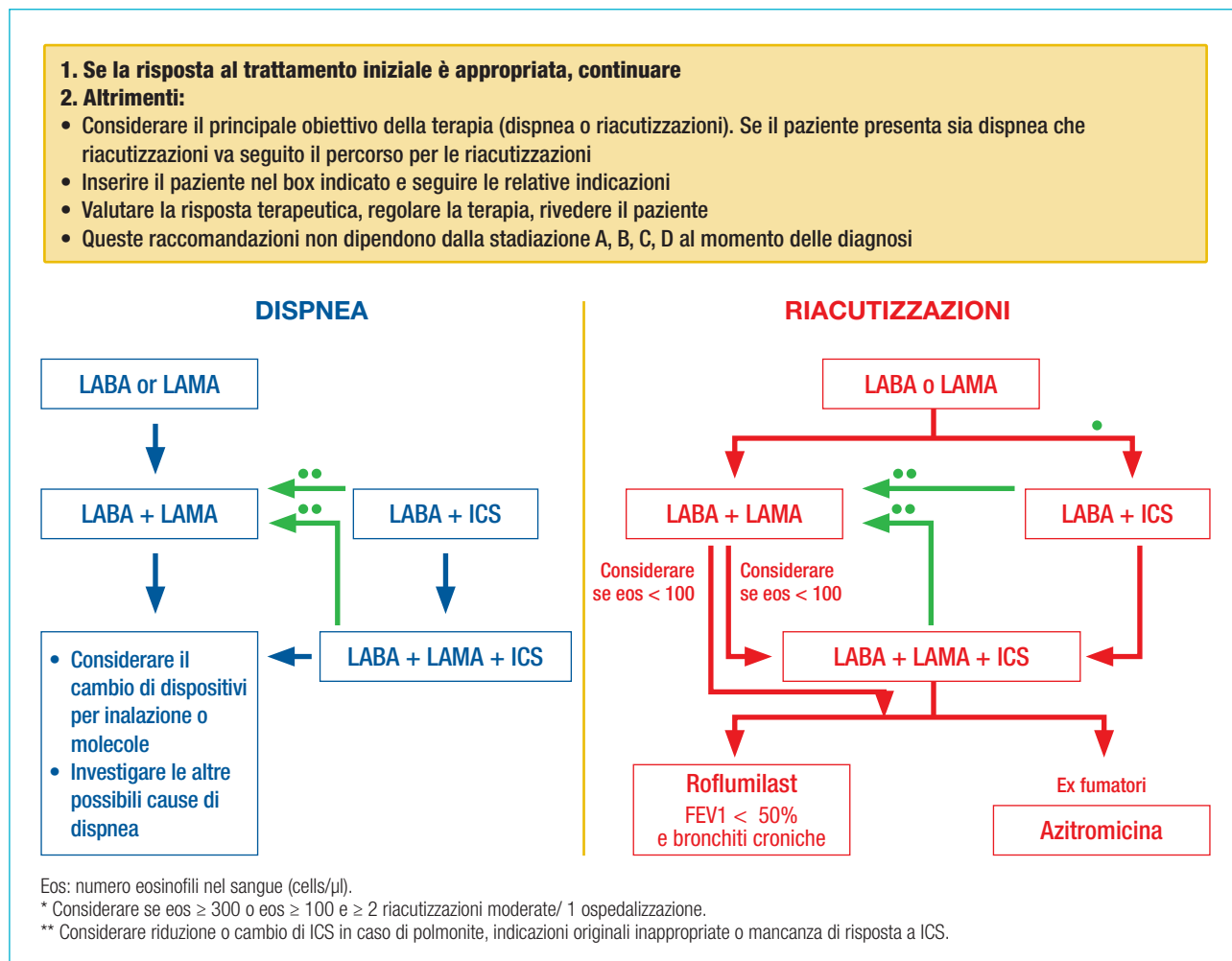
Trattamento farmacologico successivo (follow-up pharmacological treatment)

Dopo la terapia iniziale, si suggerisce di rivedere (*review*) attentamente l'andamento dei sintomi (dispnea) e delle riacutizzazioni, valutare (*assess*) se il mancato miglioramento possa dipendere da una scarsa aderenza terapeutica o da errori nella tecnica di inalazione del *device*, valutando anche il ricorso alle terapie non farmacologiche (riabilitazione, ma anche gli aspetti educativi volti alla corretta autogestione della BPCO da parte del paziente).

Dopo aver fatto questo, adattare (*adjust*) la terapia secondo tre indicazioni: incremento della terapia (*escalate*), cambiare (*switch*) le classi di farmaci o le molecole, ma anche ridurre (*de escalate*) il livello di terapia (Fig. 11).

Le successive indicazioni terapeutiche

FIGURA 11.
Trattamento farmacologico successivo.



quindi derivano da un attento monitoraggio dei pazienti affetti da BPCO.

La prima affermazione è assolutamente condivisibile: se il trattamento iniziale è appropriato e produce i benefici attesi, la terapia va confermata.

Quando il livello di terapia prescritta non produce i benefici attesi, le indicazioni delle GOLD sono le seguenti.

Questi i concetti generali:

- vengono descritti due possibili percorsi terapeutici (Fig. 6) relativamente al persistere della dispnea o delle riacutizzazioni, da seguire nel singolo paziente.

Quindi:

- considerare il principale obiettivo della terapia (dispnea o riacutizzazioni);
- se il paziente presenta dispnea in assenza di frequenti riacutizzazioni vanno seguite le indicazioni riportate

nel box sulla dispnea. Se il paziente presenta sia dispnea che riacutizzazioni, va seguito il percorso terapeutico indicato per le riacutizzazioni;

- inserire il paziente nel box indicato per la dispnea o per la riacutizzazione e seguire le relative indicazioni (secondo le caratteristiche del paziente) ricordando che per i pazienti che presentano dispnea e riacutizzazioni va seguito il percorso terapeutico indicato per le riacutizzazioni, secondo quanto detto in precedenza;
- infine viene suggerito di valutare la risposta terapeutica, regolare ulteriormente la terapia, e rivedere il paziente;
- le raccomandazioni indicate nel follow-up non dipendono dalla stadiazione A, B, C, D al momento delle diagnosi.

Questo aspetto, credo nuovo nelle GOLD, va

incontro al concetto di medicina orientata sul paziente e non sulla patologia, come affermato nel recente Piano Nazionale Della Cronicità, pubblicato lo scorso anno in Italia. Analizziamo quindi i percorsi terapeutici indicati dalle GOLD 2019.

In caso di paziente BPCO con persistente dispnea e/o limitazioni all'attività fisica in trattamento con LABA o LAMA (terapia iniziale), in assenza di persistenti riacutizzazioni (< 2 nell'ultimo anno o anche una purché questa non abbia richiesto il ricovero ospedaliero):

- il primo intervento raccomandato è il passaggio alla terapia con l'associazione LABA + LAMA. Nel caso che vi sia un miglioramento dei sintomi, va mantenuta la terapia di associazione. Se l'incremento di terapia con un secondo broncodilatatore non migliora

i sintomi, viene suggerito di tornare indietro alla monoterapia, ma anche di rivalutare la tecnica di utilizzo del device e riconsiderare lo switch del device inalatorio o del farmaco utilizzato in terapia. Infine anche di riconsiderare le altre possibili cause di dispnea (pazienti con comorbidità);

- nei pazienti che continuano a presentare dispnea e limitazioni all'attività fisica in terapia con i LABA + ICS viene suggerito il passaggio alla triplice terapia con ICS + LABA + LAMA;
- viene segnalata anche la possibilità di modifica della terapia nei pazienti che assumono ICS + LABA, passando a una terapia con LABA + LAMA quando l'utilizzo iniziale dell'ICS era inappropriato (utilizzo di ICS in pazienti sintomatici ma che non presentavano riacutizzazioni o pregressa storia di asma ad esempio) ma anche in caso di mancata risposta alla terapia con ICS o se gli effetti collaterali indicano la sospensione del trattamento;
- in tutti i casi viene ribadito di rivalutare sempre la tecnica inalatoria nell'utilizzo del device, l'aderenza terapeutica e di indagare possibili altre cause di dispnea, in mancanza di una risposta positiva alla terapia.

In caso di pazienti con persistenti riacutizzazioni (≥ 2 anno o anche una sola riacutizzazione, ma che abbia richiesto il ricovero ospedaliero) (sia con basso livello di sintomi che con alto livello di sintomi) con la terapia farmacologica iniziale, il percorso terapeutico indicato dalle GOLD 2019 è il seguente:

- se la terapia iniziale è quella con un broncodilatatore (LABA o LAMA), in caso di persistenti riacutizzazioni è raccomandato l'incremento della terapia con il passaggio a una terapia con LABA + LAMA o LABA + ICS da preferire in caso di una storia pregressa di ASMA;

- nei pazienti con una riacutizzazione nell'anno precedente, la conta degli eosinofili nel sangue periferico ($> 300/\mu\text{l}$) può indicare quei pazienti con maggiore probabilità di risposta al trattamento con ICS + LABA;
- per i pazienti con ≥ 2 riacutizzazioni/anno o anche 1 riacutizzazione severa con ricovero ospedaliero nell'anno precedente la terapia con ICS + LABA può essere considerata anche con un livello di eosinofili nel sangue circolante $\geq 100/\mu\text{l}$, dal momento che il trattamento con ICS + LABA sembra più efficace nei pazienti con riacutizzazioni frequenti e/o severe.

Infine i pazienti che sono già in terapia con LABA + LAMA e presentino ulteriori riacutizzazioni vengono indicate due alternative terapeutiche ancora una volta basata sulla conta degli eosinofili circolanti:

- per i pazienti con conta degli eosinofili circolanti $\geq 100/\mu\text{l}$ viene indicato il passaggio a una terapia triplice con ICS/LABA/LAMA, sottolineando che l'efficacia della risposta terapeutica cresce con una conta di eosinofili più alta e nei pazienti con maggiore frequenza e gravità delle riacutizzazioni;
- nel caso in cui la conta degli eosinofili sia $< 100/\mu\text{l}$ viene indicata l'aggiunta del roflumilast nei pazienti con FEV1 $< 50\%$ e bronchite cronica, specialmente in quei pazienti che nell'anno precedente sono andati incontro ad almeno un ricovero ospedaliero per riacutizzazione di BPCO o l'aggiunta di un macrolide, maggiormente l'azitromicina per cui esistono le maggiori evidenze in letteratura specialmente nei pazienti in atto non fumatori con ex fumatori, dopo aver attentamente valutato il rischio di sviluppo di germi resistenti.

Nel caso di pazienti in terapia triplice con

ICS/LABA/LAMA che presentino effetti avversi (soprattutto polmonite) o in cui la terapia triplice non si sia dimostrata efficace, viene posta l'indicazione alla sospensione dell'ICS. Ma nei pazienti con conta degli eosinofili $\geq 300/\mu\text{l}$, viene segnalato che la sospensione dell'ICS con grandi probabilità è seguita dalla ripresa delle riacutizzazioni. Vengono infine considerate le indicazioni al trattamento non farmacologico (educazione e autogestione, cessazione del fumo, attività fisica, vaccinazioni, supporto nutrizionale, ossigeno terapia, cure palliative e di fine vita e interventi di broncoscopia interventistica e chirurgici) che non mostrano differenze sostanziali rispetto alle indicazioni delle GOLD 2017.

Come si può osservare l'edizione 2019 delle GOLD sviluppa e chiarisce meglio concetti espressi solo in parte nelle GOLD 2017.

Chi scrive, in conclusione, pensa che l'aspetto migliore dell'ultima edizione delle GOLD è porre l'accento, che qualunque terapia venga prescritta dal medico, debba essere attentamente proposta e valutata sulle caratteristiche dei pazienti, ponendo l'accento sulla centralità dello stesso nella gestione di una patologia che necessiterebbe di iniziative volte prima alla prevenzione della BPCO e dei suoi fattori di rischio ben noti, che a curare poi una patologia cronica purtroppo sempre più in crescita e fonte di costi altissimi.

Conflitto di interessi

Il dottor Lombardo F.P., ai sensi dell'articolo 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18 e 19 dell'Accordo Stato Regione del 19 aprile 2012, dichiara che negli ultimi due anni ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: GSK, Guidotti, AstraZeneca.

Prevalenza e caratteristiche della BPCO nel distretto di Udine: la prospettiva della Medicina Generale



Carlo Fabris¹, Alberto Fragali², Luigi Canciani³

¹ Medico di Medicina Generale, Distretto di Udine; ² Direttore SOC Area Adulti, Anziani e Cure Primarie, Distretto di Udine; ³ Direttore, Distretto di Udine, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Riassunto. Scopo dello studio è stato calcolare la prevalenza della BPCO nel Distretto di Udine e di caratterizzare questi pazienti per le principali variabili epidemiologiche e cliniche. Sono stati reclutati 959 pazienti, 525 maschi 434 femmine età media 65 ± 8 anni. I pazienti con storia di fumo erano 699 (72,9%) e un dato spirometrico era presente in 682 (71,1%). La prevalenza della BPCO è risultata essere 1,88%, simile a quanto riportato in altri studi coinvolgenti la medicina generale. Il riuscire a codificare il dato fumo e il far eseguire la spirometria paiono dipendere principalmente dall'attitudine del MMG.

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle principali cause di morte e di disabilità¹. La prevalenza di questa malattia nella popolazione generale non è ben codificata e sembra dipendere molto dalla metodologia utilizzata per calcolarla²⁻⁵. Prevalenze intorno al 10% si osservano negli studi di coorte quando viene effettuata la spirometria, mentre valori molto più bassi paiono osservarsi nel campo della medicina generale. Ancora più incerto pare essere il peso relativo dei determinanti della malattia e della sua evoluzione; in particolare il ruolo del fumo, indiscutibilmente importantissimo, sfugge spesso a una quantificazione adeguata⁶. Nell'ambito degli accordi integrativi regionali, per il biennio 2017-2018, nel distretto di Udine facente parte dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata ASUIUD si è promosso un progetto sulla BPCO. Questo studio è stato condotto con lo scopo di calcolare la prevalenza di questa malattia nel distretto di Udine e di caratterizzare i pazienti affetti da BPCO in relazione alle principali variabili epidemiologiche e cliniche.

Materiali e metodi

Al presente progetto hanno aderito 79 medici di medicina generale (MMG) (48

maschi e 31 femmine, età mediana 60 anni, range interquartile 55-63 anni) appartenenti al Distretto Sanitario di Udine. Essi rappresentavano il 73,1% dei 108 MMG del distretto. I medici aderenti avevano in carico un totale di 106075 assistiti. Lo studio è stato condotto nel primo trimestre dell'anno 2018. Fra i medici che hanno aderito allo studio e quelli che non hanno aderito non vi erano differenze di prevalenza di genere (maschi 48/79 vs 17/29 $p = 0,841$) o di età (59 ± 7 vs 61 ± 6 anni, $p = 0,107$); al contrario, i MMG aderenti avevano più assistiti in carico dei MMG non aderenti (1343 ± 228 vs 1208 ± 303 , $p = 0,014$). Il Distretto sanitario di Udine è suddiviso in 6 Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT); la partecipazione dei MMG al progetto in base alla AFT è risultata la seguente: AFT 1: 14/16 (87,5%), AFT 2: 13/19 (68,4%), AFT 3: 10/21 (47,6%), AFT 4: 19/21 (90,5%), AFT 5: 8/15 (53,3%) e AFT 6: 15/16 (93,7%) ($p = 0,002$). A ogni medico è stato recapitato dal servizio farmaceutico l'elenco degli assistiti nella fascia di età 45-75 anni che avevano avuto nel corso del 2017 una prescrizione di farmaci della categoria R03 (ad azione broncodilatatrice). Il MMG validava l'elenco ottenuto ed escludeva i pazienti con diagnosi diversa da BPCO, in particolare di asma bronchiale. A questo gruppo di soggetti il MMG aggiungeva i pazienti a

lui essere noti per avere diagnosi certa di BPCO, in quanto aver eseguito una spirometria con risultato patologico, o aver una dimissione ospedaliera con allegata questa diagnosi. Il MMG, a questo punto, compilava due griglie su foglio elettronico; nella prima venivano riportati in modo anonimo il numero progressivo identificativo del paziente, il codice regionale medico, genere (maschio/femmina), età in anni al momento del reclutamento, stato del paziente in relazione al fumo (non fumatore, ex fumatore, fumatore attivo) (FUMO), anni di fumo, l'aver eseguito o meno una spirometria diagnostica di BPCO della quale il MMG avesse il referto (SPIRO), l'aver o meno in comorbidità una patologia cardiovascolare (CVS), metabolica (METABO), neurologica (NEURO) o di altro tipo. Nella seconda griglia venivano riportati i dati identificativi del paziente (cognome e nome) in relazione al numero progressivo già attribuito nella prima griglia.

Risultati

Sono stati reclutati 959 pazienti, 525 maschi (54,7%) e 434 femmine (45,3%), età media 65 ± 8 anni. Centotrenta pazienti (13,5%) avevano età 45-55 anni, 272 (28,4%) 56-65 anni e 557 (58,1%) 66-75 anni. Le variabili anni di fumo e patologie di altro tipo, avendo dato risultati frammentari e incompleti, non sono state utilizzate

TABELLA I.

Caratteristiche dei pazienti. I dati sono riportati per l'intero distretto e divisi per AFT.

	N.	Genere (M/F)	Età ≤/ > 65 anni	FUMO (%)	SPIRO (%)	CVS (%)	METABO (%)	NEURO (%)
Distretto	959	525/434	557/402	699 (72,9)	682 (71,1)	555 (57,9)	360 (37,5)	100 (10,4)
AFT 1	243	136/107	140/103	179 (73,7)	163 (67,1)	151 (62,1)	96 (39,5)	22 (9,1)
AFT 2	60	37/23	39/21	40 (66,7)	46 (76,7)	32 (53,3)	16 (26,7)	7 (11,7)
AFT 3	108	50/58	57/51	68 (63,0)	58 (53,7)	62 (57,4)	33 (30,6)	9 (8,3)
AFT 4	208	115/93	123/85	172 (82,7)	166 (79,8)	129 (62,0)	103 (49,5)	27 (13,0)
AFT 5	131	71/60	76/55	83 (63,4)	87 (66,4)	54 (41,2)	34 (26,0)	5 (3,8)
AFT 6	209	116/93	122/87	157 (75,1)	162 (77,5)	127 (60,8)	78 (37,3)	30 (14,4)
	p*	0,479	0,769	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001	0,033

* Il test del chi quadrato si riferisce all'analisi comparativa delle frequenze fra le diverse AFT.

AFT: Aggregazioni Funzionali Territoriali

TABELLA II.

Variabili demografiche, cliniche e relative al MMG associate all'aver una registrazione di storia di fumo (pregressa o in atto) in cartella (FUMO). Vengono presentate l'analisi uni-variata (test del chi quadrato e Student "t" test) e l'analisi multivariata (regressione logistica per step).

	FUMO (n = 699)	p	OR	95% IC	p
Genere paziente (M/F)	407/292 (77,5%/67,3%)	< 0,001	-	-	-
Anni paziente (fumo sì/no)	65,8 ± 7,3/64,2 ± 8,8	0,005	-	-	-
Paziente F ≤ 65 anni	118 (65,2%)	< 0,001	-	-	< 0,001
Paziente F > 65 anni o M ≤ 65 anni	334 (70,5%)		1,18	0,81-1,72	
Paziente M > 65 anni	247 (81,2%)		2,04	1,31-3,18	
CVS (sì/no)	431/268 (77,7%/66,3%)	< 0,001	1,39	1,03-1,89	0,034
METABO (sì/no)	269/430 (74,7%/71,8%)	0,322	-	-	-
NEURO (sì/no)	86/613 (86,0%/71,4%)	0,002	2,15	1,17-3,94	0,004
Nessuna comorbidità	194 (66,7%)	< 0,001	-	-	-
Una comorbidità	267 (72,4%)		-	-	
Due comorbidità	195 (77,7%)		-	-	
Tre comorbidità	43 (89,6%)		-	-	
MMG genere (M/F)	425/274 (70,2%/77,4%)	0,016	0,55	0,38-0,80	0,002
MMG anni (paziente: fumo sì/no)	58,8 ± 6,8/59,0 ± 6,8	0,601	-	-	-
MMG M ≤ 60 anni	152 (67,9%)	0,334	-	-	-
MMG M > 60 anni o F ≤ 60 anni	460 (75,3%)		-	-	
MMG F > 60 anni	87 (70,2%)		-	-	
MMG assistiti (≤/ > 1250)	100/599 (63,7%/74,7%)	0,004	2,33	1,53-3,56	0,003
AFT 3/5 (bassa adesione)	151 (63,2%)	< 0,001	-	-	< 0,001
AFT 1/2 (media adesione)	219 (72,3%)		1,15	0,77-1,71	
AFT 4/6 (alta adesione)	329 (78,9%)		1,78	1,22-2,59	

TABELLA III.

Variabili demografiche, cliniche e relative al MMG associate all'aver eseguito una spirometria diagnostica di BPCO con risultato disponibile per il MMG (SPIRO). Vengono presentate l'analisi uni-variata (test del chi quadrato) e l'analisi multivariata (regressione logistica per step).

	SPIRO (n = 682)	p	OR	95% IC	p
Genere del paziente (M/F)	387/295 (73,7%/68,0%)	0,051	-	-	-
Età del paziente (\leq / $>$ 65 anni)	260/422 (64,7%/75,8%)	< 0,001	-	-	-
Paziente F \leq 65 anni	104 (57,5%)	< 0,001	-	-	< 0,001
Paziente F > 65 anni o M \leq 65 anni	347 (73,2%)		1,80	1,24-2,60	
Paziente M > 65 anni	231 (76,0%)		2,14	1,42-3,25	
Storia di fumo (si/no)	509/173 (72,8%/66,5%)	0,056	-	-	-
CVS (si/no)	414/268 (74,6%/66,3%)	0,005	1,30	0,96-1,75	0,088
METABO (si/no)	264/418 (73,3%/69,8%)	0,240	-	-	-
NEURO (si/no)	80/602 (80,0%/70,1%)	0,038	-	-	-
Nessuna comorbidità	185 (63,6%)	0,003	-	-	-
Una comorbidità	274 (74,3%)		-	-	
Due comorbidità	185 (73,7%)		-	-	
Tre comorbidità	38 (79,2%)		-	-	
MMG genere (M/F)	409/273 (67,6%/77,1%)	0,002	-	-	-
MMG età (\leq / $>$ 60 anni)	305/377 (67,2%/74,7%)	0,011	-	-	-
MMG M \leq 60 anni	133 (59,4%)	< 0,001	-	-	0,009
MMG M > 60 anni o F \leq 60 anni	448 (73,3%)		1,65	1,16-2,36	
MMG F > 60 anni	101 (81,5%)		2,23	1,25-3,96	
MMG assistiti (\leq / $>$ 1250)	114/568 (72,6%/70,8%)	0,651	-	-	-
AFT 3/5 (bassa adesione)	145 (60,7%)	< 0,001	-	-	< 0,001
AFT 1/2 (media adesione)	209 (69,0%)		1,10	0,75-1,62	
AFT 4/6 (alta adesione)	328 (78,7%)		1,73	1,17-2,56	

nell'analisi. Nella Tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione reclutata. I dati sono rappresentati per tutto il distretto e divisi secondo l'AFT di appartenenza del MMG. In 291 pazienti (30,3%) non era presente comorbidità fra quelle riportate (CVS-METABO-NEURO), in 369 (38,5%) ve ne era una, in 251 (26,2%) due e in 48 (5,0%) tre. Nell'analisi del dato fumo sono stati considerati congiuntamente i pazienti ex fumatori 320 (33,4%) e fumatori attivi 379 (39,5%); i 699 pazienti con storia di fumo (72,9%) sono stati paragonati ai 260 mai fumatori (27,1%). Un dato spirometrico certo era presente in 682 (71,1%) pazienti. Nella

Tabella II e III sono riportate le associazioni fra il dato fumo e la presenza di spirometria e le variabili demografiche e cliniche dei pazienti e demografiche dei MMG. La combinazione di un'età più avanzata e del sesso maschile fra i parametri pertinenti il paziente e il provenire da una AFT con alta adesione al progetto fra i parametri pertinenti il MMG sono risultate le variabili più fortemente predittive. A livello distrettuale la prevalenza della BPCO è risultata essere 1,88%; nella classe di età 65-75 anni si è ottenuta una prevalenza del 4,65% nei maschi e del 3,14% nelle femmine. La prevalenza ha mostrato ampie oscillazioni tra le varie AFT. Tuttavia, aggiustando i dati per

la prevalenza di spirometria non disponibile, otteniamo una minore dispersione fra le varie AFT, anche se le differenze permangono significative (Tab. IV).

Discussione

La prevalenza della BPCO nel Distretto di Udine, sulla base dei dati forniti da questo studio, non si discosta da quanto riportato in altri studi che hanno coinvolto la medicina generale. In particolare, Guerriero et al.³ su una coorte di 1236 soggetti compresi tra i 18 e 79 anni, abitanti in Veneto, hanno riscontrato tramite la spirometria 109 casi di malattia. Tuttavia, in questa coorte, solo il 1,4% aveva una pregres-

TABELLA IV.

Prevalenza di BPCO nelle varie AFT e prevalenza aggiustata per la prevalenza di spirometrie non disponibili. L'analisi statistica è stata fatta tramite l'analisi della covarianza.

	Medici N.	Media	Media aggiustata	Errore standard	T-test	p	ANCOVA	F	p
AFT 1	14	2,66	2,37	0,19	1 vs 3	< 0,005	*	5,257	< 0,001
AFT 2	13	0,87	1,18	0,20	1 vs 2 – 2 vs 6	< 0,001	**	64,50	< 0,001
AFT 3	10	1,71	1,50	0,22	3 vs 5	< 0,05	***	0,862	0,511
AFT 4	19	1,58	1,77	0,16	1 vs 4 – 2 vs 4	< 0,05	* Test uguaglianza medie aggiustate ** Test coefficiente angolare *** Test differenza coefficienti angolari		
AFT 5	8	2,42	2,17	0,25	2 vs 5	< 0,005			
AFT 6	15	2,15	2,19	0,18	3 vs 6	< 0,05			

sa diagnosi di BPCO. Bednarek et al.⁷, su una coorte polacca di 1960 soggetti hanno diagnosticato tramite la spirometria 183 pazienti aventi BPCO, ma solo il 18,6% di loro (1,73% dell'intera coorte) aveva una diagnosi precedentemente codificata. Di questi 34 pazienti quasi tutti appartenevano al terzo e quarto stadio di malattia, stadi che insieme rappresentano circa il 20% della popolazione affetta da BPCO. I dati forniti dal nostro studio sono in linea con questi risultati; è infatti presumibile che nessun soggetto nel 1° stadio e la maggior parte di quelli in 2° stadio secondo la classificazione GOLD sfuggano alla diagnosi, non assumano terapia e non siano pertanto intercettati se non raramente dal MMG. Dalla letteratura emerge la difficoltà del MMG nel diagnosticare questi pazienti^{8,9}. In effetti, in questo lavoro, l'analisi del dato fumo e spirometrico presenta risultati sorprendenti; il riuscire a codificare esattamente questi elementi anamnestici e il far eseguire la spirometria sembrano dipendere principalmente dalle attitudini ed empatia del MMG piuttosto che da condizioni cliniche ed elementi centrati sull'assistito. In particolare, è stata rilevata una maggior attenzione nella registrazione sia del dato fumo che del dato spirometrico da parte del medico donna, del medico con più anni di esperienza professionale e/o con più assistiti in carico. Va inoltre sottolineato

il ruolo fondamentale costituito dalla AFT: la positiva interazione e motivazione al suo interno sembrano determinare significative ricadute di tipo sia epidemiologico che clinico. In conclusione, tenuto conto anche della scarsa utilità degli screening spirometrici¹⁰, è importante che il MMG sappia identificare in modo tempestivo i pazienti affetti da BPCO, specialmente quelli che sono più a rischio di progressione della malattia.

Con il contributo dei MMG che hanno aderito al progetto. Si ringraziano in particolare i sottoelencati componenti il tavolo tecnico distrettuale sulla BPCO: Lucia Casatta, Salvatore Galioto, Giulio Marino, Paolo Musso e Mauro Gubiani per i MMG; Vincenzo Patruno responsabile SOC Pneumologia Riabilitativa Istituto di Medicina Fisica e Riabilitazione "Gervasutta".

Conflitto di Interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

- 1 Rabe KF, Watz H. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet 2017;389:1931-40.
- 2 Halbert RJ, Isonaka S, George D, et al. *Interpreting COPD prevalence estimates. What is the true burden of disease?* Chest 2003;123:1684-92.
- 3 Guerriero M, Caminati M, Viegi G, et al. *COPD*

prevalence in a north-eastern Italian general population. Respir Med 2015;109:1040-7.

- 4 Boulieri A, Hansell A, Blangiardo M. *Investigating trends in asthma and COPD through multiple data sources: a small area study*. Spat Spatiotemporal Epidemiol 2016;19:28-36.
- 5 Simonia M, Carrozzi L, Baldaccia S, et al. *Respiratory symptoms/diseases, impaired lung function, and drug use in two Italian general population samples*. Respir Med 2008;102:82-91.
- 6 Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. *Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care*. CMAJ 2010;182:673-8.
- 7 Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, et al. *Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting*. Thorax 2008;63:4027.
- 8 Salinas GD, Williamson JC, Kalhan R, et al. *Barriers to adherence to chronic obstructive pulmonary disease guidelines by primary care physicians*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011;6:171-9.
- 9 Yu WC, Fu SN, Tai EL, et al. *Spirometry is underused in the diagnosis and monitoring of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2013;8:389-95.
- 10 Haroon SMM, Jordan RE, O'Beirne-Elliman J, et al. *Effectiveness of case finding strategies for COPD in primary care: a systematic review and meta-analysis*. NPJ Prim Care Respir Med 2015;25:15056.

Acidi grassi omega-3: Documento originale ASL Bari



AZIENDA SANITARIA LOCALE
AREA GESTIONE FARMACEUTICA

c/o P.O. C.T.O. Lungomare Starita, n. 6 - CAP 70123 - BARI

Prot. n. 34738 /UOR06

Bari, 6/02/2019

Ai Direttori dei DD.SS.SS
e, per il loro tramite, ai
MMG di competenza

e p.c.

Al Direttore Generale
dott. Antonio Sanguedolce

A Federfarma ASL BA

A Assofarm-Bari

Al Dirigente di Sezione Risorse
Strumentali e Tecnologiche
ing. Vito Bavaro

Al Dirigente del Servizio
Politiche del Farmaco
dr. Paolo Stella

LORO SEDI

Oggetto: Acidi grassi omega-3: inefficacia nella prevenzione delle malattie cardiache.

Gli omega-3 rappresentano una categoria di acidi grassi essenziali, detti polinsaturi poiché la loro catena comprende diversi doppi legami. Il termine omega-3 deriva dalla posizione del primo doppio legame, che è la terza partendo dal carbonio terminale (carbonio w). I tre principali PUFA n-3, l'acido alfa-linolenico (ALA), l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), si differenziano fra loro per la lunghezza della loro catena e per il numero di doppi legami presenti. Gli omega-3 possono essere ottenuti direttamente da fonti alimentari o essere sintetizzati per allungamento della catena e desaturazione anaerobica a partire dall'ALA. Quest'ultimo acido è presente in alcuni semi, nelle noci e negli oli vegetali, mentre le principali fonti di EPA e DHA sono di origine marina.

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 sono stati autorizzati per l'uso dopo infarto miocardico, in combinazione con altri medicinali, in diversi paesi dell'Unione Europea dall'anno 2000, nella dose di 1g/die. Al momento della loro autorizzazione, i dati disponibili hanno mostrato alcuni benefici nel ridurre gravi problemi cardiaci e circolatori e di conseguenza le linee guida dell'American Heart Association (AHA) hanno raccomandato l'aumento di cibi ricchi di omega-3 e talvolta di integratori.

Ulteriori dati, che si sono resi disponibili successivamente, non hanno confermato gli effetti benefici di questi medicinali per tale uso. Infatti, revisioni sistematiche successive hanno concluso

che, mentre era stata osservata nello studio originale in aperto “GISSI Prevenzione” una piccola riduzione del rischio relativo, tali effetti benefici non sono stati confermati in studi randomizzati e controllati più recenti. Anche la Cochrane Collaboration con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative alla efficacia ed alla sicurezza degli interventi sanitari, dopo studi randomizzati controllati (RCT) e successive revisioni sistematiche, ha definito che l’aumento di EPA e DHA ha un effetto scarso o nullo sulla mortalità o sulla salute cardiovascolare e che i benefici degli stessi, riscontrati in precedenza, erano scaturiti da studi con alto rischio di bias.

Pertanto, sebbene non siano sorti nuovi problemi di sicurezza, il comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’EMA ha stabilito che il rapporto rischio/beneficio di questi medicinali nel prevenire la recidiva di malattie cardiache o ictus è ora negativo, ed ha dichiarato che “...i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non saranno più autorizzati per la prevenzione secondaria dopo infarto miocardico...” (EMA/Prot. n.712678 del 14 Dicembre 2018).

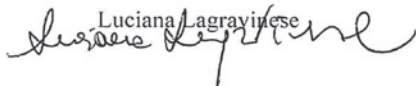
Questa rivalutazione però non influisce sull’autorizzazione dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 nel trattamento dell’ipertrigliceridemia, perché è stata riconfermata invece la loro capacità di ridurre i trigliceridi.

Al fine di promuovere un utilizzo sicuro ed efficace delle specialità medicinali a base di acidi grassi omega-3, si invitano, pertanto, le SS.LL a porre in essere comportamenti prescrittivi conformi alle nuove evidenze scientifiche ed ispirati ai principi di appropriatezza.

A disposizione per ogni ulteriore chiarimento, l’occasione è gradita per porgere cordiali saluti.

Uff. Monitoraggio Appr. Prescr.

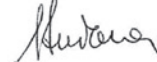
Il Dirigente Farmacista

Luciana Agravinese


Area Gestione Farmaceutica

Il Direttore F.F.

Stefania Antonacci



Nota sull'appropriatezza prescrittiva degli acidi grassi omega-3 sulla base delle nuove evidenze



Damiano Parretti

Responsabile SIMG Area della Cronicità

Gli acidi grassi omega 3 (*Poly Unsaturated Fatty Acid N3* o PUFA N3) hanno, come noto, due indicazioni di utilizzo: nel trattamento dell'ipertrigliceridemia e nella prevenzione secondaria successiva a un evento coronarico. Le condizioni specifiche di rimborsabilità sono regolate rispettivamente dalle note 13¹ e 94² AIFA, a cui rimandiamo per gli aspetti specifici e che vengono sintetizzate per gli aspetti che riguardano questi farmaci nelle Tabelle I e II.

Per la prima indicazione, che gli acidi grassi omega 3 condividono con la classe dei fibrati, la posologia indicata in scheda tecnica è da 1 a 3 g/die, mentre nel trattamento del post infarto è di 1 g/die da proseguire per 12/18 mesi in base a specifiche condizioni riportate nella nota AIFA, che fanno riferimento a dati provenienti dallo studio GISSI prevenzione³. Nella gestione della terapia con questi farmaci si riscontrano frequentemente alcune criticità:

- nel trattamento della ipertrigliceridemia occorre spesso assegnare il dosaggio di 3 g/die (3 capsule) per raggiungere un risultato significativo in termini di riduzione dei livelli di trigliceridemia mentre, per motivi di inerzia terapeutica da parte dei medici, vengono spesso assunti a dosaggi insufficienti, a volte con discontinuità terapeutica;
- nel trattamento delle condizioni cliniche nel post SCA in cui trovano indicazione, gli acidi grassi omega 3 spesso non vengono prescritti in dimissione ospedaliera dai reparti di cardiologia, in cui ci si limita a indicare la prescrizione abituale di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, beta bloccanti, statine e antiaggreganti piastrini-

ci, né al domicilio del paziente la terapia viene appropriatamente integrata da parte del medico di medicina generale; altre volte invece la terapia con acidi grassi omega 3 viene protratta oltre i 12/18 mesi dall'evento, periodo in cui è stata dimostrata una efficacia in termini di riduzione di incidenza di aritmie fatali.

Se da un lato si rileva una frequente inappropriata terapeutica nella gestione di questi farmaci, dall'altro di devono rilevare, nonostante la chiara indicazione regolatoria dell'AIFA, organo preposto e di riferimento normativo a cui i medici si devono attenere, iniziative da parte di alcune aziende sanitarie rivolte a una limitazione prescrittiva di questa classe di farmaci, istituzionalmente e scientificamente non giustificabili.

A fronte di questo contesto, la SIMG tiene

ad evidenziare alcuni dati derivanti dalle evidenze disponibili.

Prevenzione di eventi cardiovascolari in soggetti con ipertrigliceridemia

Alle evidenze portate a sostegno della nota 13 AIFA in merito alla rimborsabilità degli acidi grassi omega 3, si aggiunge la recente pubblicazione dello studio REDUCE-IT (*Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia*)⁴. Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato pazienti con ipertrigliceridemia sia in prevenzione cardiovascolare (CV) secondaria (malattia CV stabilizzata), sia in prevenzione CV primaria (pazienti con diabete mellito associato

TABELLA I.

Nota 13 AIFA: le indicazioni dei PUFA-N3.

Dislipemie familiari		
Dislipidemia	Farmaci prescrittibili a carico del SSN	
	Trattamento di 1 ^a scelta	Trattamento di 2 ^a scelta
Dislipidemia familiare combinata	Simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina	Rosuvastatina, PUFA-N3, ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita)
Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie	Fibrati, PUFA N3	Fibrati in associazione a PUFA N3
Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave		
	Farmaci prescrittibili a carico del SSN	
Per livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3	

TABELLA II.

Nota 94 AIFA.

La prescrizione di N3 PUFA è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguenti condizioni	
N3 PUFA (con contenuto di EPA + DHA esteri etilici 85% minimo pari a 850 mg/g)	Ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE)
	Sofferta sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE) nei precedenti 90 giorni
Nei pazienti con SCA-STE è necessaria la presenza di: <ul style="list-style-type: none"> sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente insorgenza (< 24 ore) alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico 	Nei pazienti con SCA-NSTE è necessaria la presenza di: <ul style="list-style-type: none"> alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico
La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di: <ul style="list-style-type: none"> 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione alla dimissione ospedaliera > 40% 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione < 40% 	

SCA-STE: sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST; SCA-NSTE: sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

ad altri fattori di rischio CV), randomizzati a ricevere 4 g/die di un particolare omega 3, l'acido eicosapentaenoico, o placebo, per un periodo mediano di 4,9 anni. L'endpoint primario, composito, era rappresentato da morte CV, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile. Al termine dello studio nel gruppo in trattamento attivo si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di endpoint, con dati di forte efficacia del trattamento, espressi da un Hazard Ratio (HR) 0,75, con Intervallo di Confidenza al 95% (95%IC) 0,68-0,83.

Nel trasferimento di questi dati nella pratica quotidiana, dobbiamo sottolineare che i soggetti sono stati trattati con 4 g/die (4 capsule). L'ottenimento di benefici dimostrati non può prescindere quindi dal mantenimento di una posologia adeguata con una buona aderenza e continuità terapeutica.

Riduzione di incidenza di aritmie fatali in un periodo di 12/18 mesi dopo sindrome coronarica acuta

La rimborsabilità AIFA fa riferimento principalmente ai risultati dello studio Gissi Prevenzione³.

Alcune perplessità sulla robustezza dei dati sulla efficacia degli acidi grassi omega 3 in termini di riduzione di eventi CV sono stati espressi recentemente dall'EMA, anche sulla base dei dati di una revisione sistematica della Cochrane Foundation (*Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*)⁵ che ha esaminato 49 RCTc.

La conclusione degli autori è stata che l'aggiunta alla terapia di base di acidi grassi omega 3 comportava un effetto minimo o nullo sulla mortalità da tutte le cause e sulla mortalità CV. Per questo motivo l'agenzia regolatoria europea ha affermato che "il

bilancio fra rischi e benefici di questi farmaci nella prevenzione della cardiopatia e dello stroke è al momento negativo".

A proposito di questa revisione Cochrane 2018, dobbiamo però evidenziare che:

- 33 studi su 49 avevano reclutato pazienti senza malattia CV, quindi in prevenzione primaria;
- in 8 studi la supplementazione è avvenuta attraverso alimenti ricchi di omega 3 e non con preparati farmaceutici;
- negli altri studi gli omega 3 sono stati somministrati in capsule ma a dosaggi variabili.

L'estrema eterogeneità delle caratteristiche cliniche dei pazienti e della modalità di controllo dell'assunzione degli omega 3 rendono molto difficile, se non impossibile, trasferire i risultati di questa metaanalisi alle particolari condizioni di uso previste dalla nota 94.

La stessa nota dell'EMA parla genericamente di evidenze insufficienti "nella prevenzione della cardiopatia e dello stroke" che è cosa diversa dall'utilizzo degli omega 3 nel post SCA.

Conflitto di Interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia/sitografia

- www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13.
- www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-94.
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.* Lancet 1999;7;354:447-55.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE.IT Investigators. *Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia.* N Engl J Med 2019;380:11-22.
- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. *Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.* Cochrane Database Syst Rev 2018;7:CD003177.

Posizione della SIMG Puglia nei confronti della prescrivibilità dei farmaci a base di omega-3 nel paziente infartuato



Gaetano D'Ambrosio¹, Ignazio Grattagliano²

¹ Segretario SIMG BT e Segretario SIMG Puglia; ² Segretario SIMG Bari

Il servizio farmaceutico della ASL di Bari ha recentemente inviato a tutti i Distretti e per loro tramite ai medici di medicina generale (MMG) una nota (n. 34798 del 6/2/2019) sull'utilizzo dei farmaci a base di acidi grassi omega-3 che si conclude con un generico invito a "porre in essere comportamenti prescrittivi conformi alle nuove evidenze scientifiche e ispirati ai principi di appropriatezza ai fini di un loro utilizzo sicuro ed efficace".

Dal testo della nota si comprende che si tratta di un invito a **non prescrivere** farmaci a base di omega-3 nei soggetti post-infartuati, come invece previsto dalla nota AIFA n. 94¹, e di lasciare invariato il loro utilizzo come ipolipemizzanti, previsto dalla nota AIFA n. 13².

La nota del servizio farmaceutico si presta ad indubbie considerazioni di carattere scientifico, farmacologico e normativo.

Evidenze scientifiche

L'utilizzo degli omega-3 nel paziente post-infartuato si basa sui risultati dello studio GISSI-prevenzione, pubblicato nel 1999 su *Lancet*³ e, nella sua estensione a 42 mesi, nel 2002 su *Circulation*⁴, che ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità e, soprattutto, della morte improvvisa, già evidente dopo i primi 4 mesi di trattamento. Il beneficio è stato verosimilmente ascrivito all'azione del farmaco come stabilizzante delle membrane cellulari e della funzione endoteliale che si traduce in una minore incidenza di aritmie potenzialmente fatali. Studi più recenti documenterebbero effetti

positivi degli omega-3 anche nella prevenzione dello scompenso cardiaco attraverso meccanismi agenti sul rimodellamento ventricolare e sulla capacità funzionale cardiaca nel post-infarto⁵.

Nel 2016, uno studio multicentrico, pubblicato sull'*American Journal of Cardiology*⁶, condotto sui database amministrativi di cinque aziende sanitarie italiane, ha documentato, in condizioni di "real life", una riduzione del 24% della mortalità totale e del 35% del re-infarto nei pazienti dimessi con diagnosi di infarto miocardico acuto e trattati con omega-3. Questo studio osservazionale sembra quindi confermare nella pratica clinica l'efficacia del trattamento con omega-3 nel post-infarto già documentata dallo studio GISSI-prevenzione in condizioni sperimentali.

Nel luglio 2018 è stata pubblicata una revisione *Cochrane*⁷, comprendente 79 trial clinici controllati per un totale di oltre 100.000 partecipanti, che non ha evidenziato effetti significativi della supplementazione di omega-3 nei confronti dei principali outcome cardiovascolari (CV). È verosimile che a questa pubblicazione faccia riferimento il documento della ASL Bari quando afferma che "... revisioni sistematiche successive hanno concluso che 'tali benefici non sono stati confermati in studi randomizzati e controllati più recenti'".

A tal proposito occorre tuttavia considerare che la suddetta revisione *Cochrane* ha preso in considerazione un insieme di studi molto eterogenei tra loro che riguardavano pazienti in prevenzione primaria e seconda-

ria e varie forme e dosaggi di supplementazione di omega-3, dalla somministrazione di preparati farmaceutici all'uso di cibi arricchiti o semplicemente di consigli dietetici. Gli autori concludono che non vi sono evidenze sull'efficacia a lungo termine della supplementazione con omega-3 sulla salute CV. È ammissibile commentare che una affermazione generica di questo tipo non esclude che gli omega-3, utilizzati come farmaci, ovvero con precise posologie e su particolari categorie di pazienti, possano invece produrre risultati clinicamente rilevanti oltre che statisticamente significativi. Infine, la presenza di alcuni limiti connessi alla numerosità campionaria, alla potenza degli studi ed alla durata del follow-up non consente ad oggi di trarre considerazioni conclusive sull'argomento.

A riprova di ciò giungono del tutto recentemente i risultati dello studio "REDUCE-IT", pubblicato nel gennaio 2019 sul *New England Journal of Medicine*⁸, che ha documentato una riduzione del 25% degli eventi CV in oltre 8000 pazienti ad alto rischio, con livelli di trigliceridi > 150 mg/dl, trattati con 4 g/die di acido eicosapentaenoico (EPA), e già ricevuti statine fino ad ottenere livelli di LDL < 100 mg/dl. Questo studio non aggiunge evidenze a favore dell'efficacia degli omega-3 nel post-infarto ma rinforza l'ipotesi che queste sostanze, utilizzate come farmaci, possono determinare significativi benefici in ambito CV.

Aspetti farmacologici

La prevenzione secondaria CV consiste in

un approccio clinico-diagnostico-terapeutico rivolto a pazienti che hanno subito patologie CV, quali un infarto miocardico acuto, un ictus o interventi di rivascularizzazione miocardica chirurgica (CABG) o percutanea (PTCA) e si prefigge di prevenire nuovi eventi che potrebbero essere letali o altamente invalidanti per la qualità di vita futura del paziente. In base alle evidenze scientifiche della letteratura internazionale, l'AIFA ha pubblicato la Nota n. 94 con la quale si autorizza la rimborsabilità per i farmaci contenenti omega-3 nei seguenti casi:

- sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST con presenza di: soprasslivellamento del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente (< 24 ore) insorgenza e alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico;
- sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST con presenza di alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico.

La prescrizione è a carico del SSN per i pazienti sottoposti a ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST o per coloro che hanno sofferto di tali patologie nei precedenti 90 giorni.

La nota AIFA 94 ribadisce altresì che, poiché l'incidenza di morte improvvisa è influenzata dalla frazione di eiezione ed è maggiore nei primi mesi dopo l'episodio acuto, la rimborsabilità degli omega-3 va riconosciuta ai pazienti nei quali tale terapia viene prescritta entro i primi 3 mesi dall'evento acuto, per una durata del trattamento di 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione > 40% e di 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione < 40%.

La nota del servizio farmaceutico della ASL Bari riporta in conclusione una sorta di "alert" su un utilizzo sicuro ed efficace dei farmaci a base di omega-3. Tali sostanze, proprio a causa della loro sicurezza e assenza di interazioni significative non necessitano di particolari precauzioni da prendere in considerazione prima dell'inizio del trattamento e sono addirittura stati prodotti studi dimostranti il loro effetto come epatoprotettori⁹. Ad oggi infatti si menzionano solo casi aneddotici di effetti collaterali da EPA¹⁰.

Infine, in base all'attuale costo di una capsula da 1 g di omega-3 è di 0,58 euro, costo giornaliero della terapia secondo la Nota n. 94, e alla luce del fatto che la prescrizione in regime di rimborsabilità del farmaco è per lo più appannaggio (> 90%) delle indicazioni riportate in Nota 13, l'ammontare della spesa farmaceutica a carico del SSN per gli omega-3 in Nota n. 94 appare essere francamente irrisoria.

Disposizioni normative

Le indicazioni della ASL Bari fanno esplicito riferimento a un documento dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) pubblicato il 14 dicembre scorso¹¹.

Il documento afferma che:

- gli omega-3 non saranno più autorizzati per la prevenzione secondaria nel post-infarto del miocardico;
- la revoca dell'autorizzazione è basata sulla revisione di studi più recenti che non avrebbero confermato i risultati del GISSI-prevenzione;
- la revisione di questi studi non comporta alcuna conseguenza sull'uso degli omega-3 come farmaci per il trattamento dell'ipertrigliceridemia.

Riteniamo tuttavia di far rilevare che:

- la posizione espressa dall'EMA non risulta sia stata ancora adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) tanto che la nota 94¹ non è stata a tutt'oggi modificata né abolita;
- un aggiornamento della nota EMA, datato 1 febbraio 2019¹¹ afferma che la nota stessa è attualmente sottoposta a una nuova valutazione da parte del comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) il cui esito si prevede possa giungere alla fine del prossimo mese di marzo;
- la prescrizione dei farmaci nei pazienti con infarto acuto del miocardico è evidentemente compito degli specialisti cardiologi che hanno avuto in cura i pazienti durante la fase acuta della malattia pur restando nella facoltà del MMG di recepire tale prescrizione o di attuarla di propria iniziativa;
- fino a quando la nota 94 resta in vigore nella sua attuale versione, non recepire la prescrizione di omega-3 formulata

dallo specialista ma anche non adottarla autonomamente espone il MMG a possibili conseguenze medico-legali e, fino a prova contraria, il paziente a un maggior rischio di morte aritmica.

Conclusioni

In attesa che l'EMA modifichi o confermi la sua posizione e che l'AIFA si pronuncii con documenti ufficiali, **riteniamo sia opportuno che MMG e specialisti non modifichino il proprio comportamento prescrittivo nei confronti dei farmaci a base di omega-3 nel post-infarto.**

Confermiamo quanto esposto dal documento della ASL Bari in merito all'utilizzo di questi farmaci nei pazienti con ipertrigliceridemia, condizione per la quale l'efficacia degli omega-3 è confermata, nel rispetto di quanto previsto dalla nota 13².

Infine, la quasi totale assenza di effetti collaterali in caso di terapia con farmaci a base di omega-3 ne giustifica l'utilizzo in associazione alle altre terapie di comprovata efficacia clinica per massimizzare il beneficio terapeutico del paziente di recente infartuato.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi con quanto dichiarato nell'articolo allegato.

Bibliografia

- 1 www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota94_AIFA.pdf.
- 2 www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13.
- 3 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10465168.
- 4 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997274.
- 5 [www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30168-7/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30168-7/fulltext).
- 6 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708689.
- 7 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30019766.
- 8 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415628.
- 9 <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840130325>.
- 10 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127441.
- 11 www.ema.europa.eu/documents/referral/omega-3-fatty-acid-medicines-omega-3-fatty-acid-medicines-no-longer-considered-effective-preventing_en.pdf.

Presentazione della Scuola di Medicina Cardiovascolare

Damiano Parretti

Responsabile SIMG Area della Cronicità



La gestione programmata della prevenzione cardiovascolare (CV) e la corretta stratificazione del rischio, il trattamento dei fattori di rischio, l'individuazione precoce dei danni d'organo, la presa in carico del paziente con patologia CV rappresentano una parte importante dell'attività dei medici di medicina generale (MMG). Il notevole impatto epidemiologico e il carico di lavoro richiesto per le attività rivolte a questi aspetti, con le conseguenti ricadute in termini di outcome presuppone una buona capacità di gestione clinica e organizzativa. La riduzione di eventi, con conseguente riduzione di costi sanitari, è un obiettivo professionale di straordinaria rilevanza nelle cure primarie.

Nella Figura 1, tratta dall'XI Report Health Search (2018), si evidenzia il notevole impegno per carico di lavoro legato ai problemi CV.

Considerando anche le nuove forme organizzative delle cure primarie e le attività dei MMG in forme associative con condivisione di alcune attività secondo specifiche competenze, la SIMG ha ritenuto utile mettere a disposizione, nell'ambito della Scuola di

Alta Formazione, una Scuola di Medicina Cardiovascolare per colleghi interessati ad approfondire le competenze in ambito CV.

La Scuola di Medicina CV 2019, accreditata ECM, è rivolta a un gruppo di 30 MMG, che dovranno partecipare a tre moduli residenziali, ognuno di 2 giorni, che si svolgeranno a Firenze nelle aule didattiche della sede SIMG (www.simgaltascuola.it/documenti/corso-scuola-di-alta-formazione---area--CV.pdf).

I primi due moduli saranno corsi pratici sulla capacità di interpretazione e di esecuzione della diagnostica strumentale eseguibile nel setting della medicina generale, mentre il terzo sarà dedicato alla gestione della prevenzione CV, con un focus particolare sulla gestione dell'ipertensione arteriosa.

Primo modulo (7-8/05/2019)

La corretta rilevazione della pressione arteriosa e la lettura dell'ECG

La necessità di monitorare il rischio CV dei nostri assistiti e in particolare la presa in carico dei pazienti con patologia CV cronica e con diabete mellito presuppone crescenti

competenze da parte dei MMG. Tra queste competenze deve essere considerata la capacità di misurazione e interpretazione dei valori della pressione arteriosa nei diversi contesti e con le diverse tecniche disponibili. L'ampliamento dei device a nostra disposizione ci permette di valutare l'andamento della pressione arteriosa in regime ambulatoriale, domiciliare e nelle 24h, consentendo la stima delle variabilità e per alcuni dispositivi validati anche la rilevazione di aritmie asintomatiche.

Un altro aspetto particolarmente rilevante è la necessità di saper interpretare ed eseguire esami strumentali di primo livello, in particolare l'elettrocardiogramma. Alla luce dell'evoluzione in atto dell'organizzazione delle cure primarie, della crescente comorbidità e della necessità di presa in carico di una popolazione di assistiti con alta prevalenza di complessità gestionale, il corretto utilizzo di questi strumenti da parte del MMG si configura come risposta adeguata e di alto profilo ai diversi bisogni assistenziali.

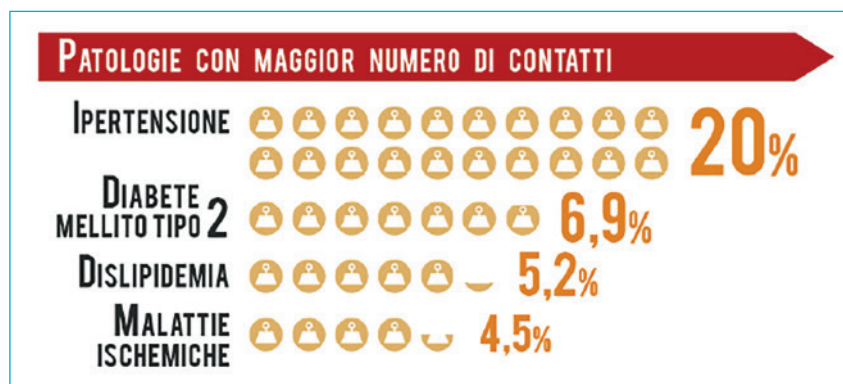
Secondo modulo (4-5/06/2019)

Metodiche diagnostiche in Medicina Generale nella valutazione del paziente con problemi CV

Essere in grado di effettuare direttamente alcune valutazioni diagnostiche con il calcolo dell'indice ABI o con metodiche ultrasonografiche, o saperne interpretare correttamente i risultati, in soggetti con ipertensione, diabete, patologie vascolari rappresenta una valenza professionale di notevole rilevanza nel setting professionale della Medicina Generale.

Valutare la presenza o assenza di placche aterosclerotiche a livello carotideo o aortico

FIGURA 1.



o una dilatazione aneurismatica dell'aorta stessa o la presenza di un valore di indice ABI anormale e in seguito a questo il flusso con esame ecodoppler degli arti inferiori, orienta per ulteriori valutazioni diagnostiche o diversi orientamenti terapeutici.

Una Medicina Generale evoluta, adeguatamente organizzata, può, con la necessaria formazione, comprendere l'esecuzione diretta di queste valutazioni e obiettivo di questo corso è la acquisizione delle necessarie competenze professionali.

Terzo modulo (17-18/9/2019)

La prevenzione degli eventi CV, focus sul soggetto iperteso

Il ruolo della Medicina Generale, attraverso pratiche di intervento diretto o di opportunità, è fondamentale nella prevenzione CV primaria, attraverso la diffusione di stili sani di vita (cessazione del fumo, riduzione del consumo di alcol, promozione dell'attività fisica e di sane abitudini alimentari) e l'in-

dividuazione dei principali fattori di rischio nelle fasce di età più esposte, attraverso il controllo della pressione arteriosa, della glicemia, dei lipidi.

Sempre in prevenzione primaria è fondamentale stratificare bene il rischio tramite l'utilizzo di idonei strumenti quali le carte o algoritmi di rischio. A questo si deve associare una valutazione clinica individualizzata mirata a rilevare precocemente eventuali danni d'organo, la cui presenza stratifica il rischio a un livello superiore rispetto a quello espresso dalle carte.

In prevenzione secondaria occorre monitorare le condizioni cliniche dei pazienti, verificare l'appropriatezza nella terapia farmacologica unitamente al controllo dell'aderenza terapeutica.

Nelle comorbilità di pazienti in politrattamento occorre verificare le interferenze farmacologiche e rivalutare periodicamente il rapporto rischio beneficio delle terapie.

L'alta prevalenza di pazienti ipertesi nella popolazione di assistiti colloca l'iperten-

sione arteriosa tra i problemi più rilevanti nell'attività professionale quotidiana del MMG. La buona gestione di questo problema e il raggiungimento dei target pressori di riferimento riducono in modo significativo l'instaurarsi di danni d'organo e l'insorgenza di eventi CV. Purtroppo il riscontro di una bassa percentuale di soggetti in soddisfacente controllo evidenzia una criticità: per questo motivo si ritiene utile un percorso formativo centrato sul buon management longitudinale del paziente iperteso, dalla prima diagnosi in poi.

Questa prima edizione 2019 di Scuola di Medicina CV non può affrontare chiaramente tutti i temi che emergono da una analisi dei bisogni formativi, ma vuol dare un primo contributo, di taglio estremamente pratico e gestionale, ai colleghi interessanti a questo ambito di gestione professionale. È volontà della SIMG far seguire questi moduli di medicina CV da altri successivi su temi e argomenti di particolare rilevanza, al fine di offrire una offerta formativa più ampia possibile.

Scuola di Alta Formazione SIMG – Area Cardiovascolare

Percorso Formativo in tre Sessioni riservato a 25 medici di medicina generale

e realizzato con il contributo incondizionato di EG EuroGenerici
(il discente deve partecipare a tutte le 3 sessioni)

PRIMA SESSIONE: Firenze, Sede SIMG, 7-8 maggio 2019

Rilevazione della pressione arteriosa e lettura dell'ECG

- **Razionale**

La necessità di monitorare il rischio cardiovascolare (CV) dei nostri assistiti ed in particolare la presa in carico dei pazienti con patologia CV cronica e con diabete mellito, anche alla luce della nuova configurazione organizzativa delle cure primarie verso forme organizzative complesse, presuppone crescenti competenze da parte dei medici di medicina generale (MMG). Tra queste competenze deve essere considerata la capacità di misurazione ed interpretazione dei valori della pressione arteriosa nei diversi contesti e con le diverse tecniche disponibili. L'ampliamento dei device a nostra disposizione ci permette di valutare l'andamento della pressione arteriosa in regime ambulatoriale, domiciliare e nelle 24 h, consentendo la stima delle variabilità e per alcuni dispositivi validati anche la rilevazione di aritmie asintomatiche. Un altro aspetto particolarmente rilevante è la necessità di saper interpretare ed eseguire esami strumentali di primo livello, in particolare l'elettrocardiogramma. Alla luce dell'evoluzione in atto dell'organizzazione delle cure primarie, della crescente comorbidità e della necessità di presa in carico di una popolazione di assistiti con alta prevalenza di complessità gestionale, il corretto utilizzo di questi strumenti da parte del MMG si configura come risposta adeguata e di alto profilo ai diversi bisogni assistenziali.

- **Obiettivo generale**

Saper utilizzare le diverse metodiche di misurazione della pressione arteriosa, al fine di migliorare l'inquadramento diagnostico e

il profilo clinico e di rischio CV degli assistiti. Saper registrare ed interpretare un tracciato ECG nella popolazione assistita in Medicina Generale.

- **Programma**

Martedì 7 maggio, ore 10.30-13.30

Introduzione al corso

La misurazione della pressione arteriosa. Cosa ci consigliano le linee guida, applicabilità nella pratica clinica e nel setting della Medicina Generale

Metodi di monitoraggio: HBPM; ABPM, Monitoraggio nelle 24H. La scelta del metodo ed il coinvolgimento del paziente per una migliore aderenza terapeutica

Esercitazione sull'utilizzo delle diverse metodiche di misurazione della pressione arteriosa

La refertazione

ore 14.30 -18.30

Le indicazioni all'ECG nella prevenzione CV e nelle patologie CV e metaboliche

La formazione e la conduzione dello stimolo; trasformazione dell'attività elettrica del cuore in grafico ECG, nomenclatura specifica

L'interpretazione del tracciato, calcolo dell'asse elettrico e frequenza cardiaca

Esercitazioni pratiche

L'ECG normale

Lavoro in piccolo gruppo: esercitazione sul riconoscimento degli aspetti normali

Mercoledì 8 maggio, ore 9.00-13.00

Le ipertrofie

Lavoro in piccolo gruppo: esercitazione sulle ipertrofie

I blocchi intraventricolari

Lavori in piccolo gruppo: esercitazione sui blocchi intraventricolari, diagnosi differenziale

Le aritmie ipocinetiche

Lavoro in piccolo gruppo: esercitazione sulle aritmie ipocinetiche

Le aritmie ipercinetiche

Lavoro in piccolo gruppo: esercitazione sulle aritmie ipercinetiche

ore 14.00-16.00

La cardiopatia ischemica

Lavoro in piccolo gruppo: esercitazione sulla cardiopatia ischemica

Esercitazione in plenaria: leggere e interpretare tracciati ECG

Conclusioni del corso

SECONDA SESSIONE: Firenze, Sede SIMG, 4-5 giugno 2019

Le metodiche diagnostiche in Medicina Generale nella valutazione del paziente con problemi CV

- **Razionale**

La diagnosi e gestione delle patologie croniche, e tra queste le patologie CV croniche, rappresenta un importante componente nella attività professionale del MMG. Gestire correttamente e con efficacia le patologie CV croniche significa predisporre il proprio agire professionale con adeguata formazione in diversi momenti e fasi- In particolare:

- momento della diagnosi, per quanto possibile precoce;
- fase della stratificazione del rischio e stadiazione della patologia;

- ottimizzazione terapeutica e rivalutazione periodica (follow-up).

In ognuno di questi momenti poter effettuare direttamente alcune valutazioni diagnostiche, previste dalle principali linee guida relative alla gestione di ipertensione, diabete, aterosclerosi, rappresenta un importante momento di interazione professionale da parte del MMG.: valutare la presenza o assenza di placche aterosclerotiche a livello carotideo o aortico o una dilatazione aneurismatica dell'aorta stessa o la presenza di un valore di indice ABI anormale e in seguito a questo il flusso con esame ecodoppler degli arti inferiori, orienta per ulteriori valutazioni diagnostiche o diversi orientamenti terapeutici. Una Medicina Generale evoluta, adeguatamente organizzata, può, con la necessaria formazione, comprendere l'esecuzione diretta di queste valutazioni e obiettivo di questo corso è la acquisizione delle necessarie competenze professionali.

- **Obiettivo generale**

Conoscere indicazioni, modalità di uso, sensibilità e specificità delle diverse metodiche per valutazione diagnostica e del danno d'organo, applicabili ed eseguibili in Medicina Generale al soggetto con problemi CV.

- **Programma**

Martedì 4 giugno, ore 11.00-13.00

L'uso e valutazione dell'indice ABI in Medicina Generale: metodica oscillometrica e con minidoppler; la velocità dell'onda di polso (metodiche di valutazione)

Indice ABI in Medicina Generale: caratteristiche e limiti dell'esame, sensibilità e specificità

L'esecuzione dell'esame. Esecuzioni dirette in plenaria usando la metodica con minidoppler, oscillometrica a 2 arti e a 4 arti

La diagnosi di arteriopatia obliterante. Quali elementi acquisire nella gestione clinico-strumentale da parte delle cure primarie

Esercitazioni pratiche su modello

ore 14.00-18.00

Principi di valutazione doppler ed ecodoppler. Applicazione alle arterie degli arti inferiori. Le fasi dell'esame

Effetto doppler, colordoppler, powerdoppler: principi generali e metodica di esecuzione dell'esame a livello delle arterie degli arti inferiori

Caratteristiche dell'esame normale e dei diversi quadri patologici. La valutazione di gravità

Divisione in gruppi ed esecuzione di esami da parte dei partecipanti con tutor

Mercoledì 5 giugno, ore 09.00-13.00

La diagnosi e la gestione di TVP in Medicina Generale

Caso clinico a STEP e tecnica di esecuzione della CUS semplificata per la conferma diagnostica

la valutazione ecografica dell'aorta addominale e della VCI in Medicina Generale: quadri normali e patologici. Quali informazioni per quali scelte operative

Esercitazione con divisione in gruppi

ore 14.00-16.00

La valutazione del distretto carotideo e del danno d'organo nel soggetto a rischio CV

Prova pratica con proiezione in plenaria da parte di tutor su modello

Divisione in gruppi ed esercitazioni pratiche guidate

Conclusione del corso

TERZA SESSIONE: Firenze, Sede SIMG, 17-18 settembre 2019

La prevenzione degli eventi CV, focus sul soggetto iperteso

- **Razionale**

La prevenzione CV riveste un ruolo fondamentale nel setting delle cure primarie, e in particolare nell'attività del MMG.

Il ruolo della Medicina Generale, attraverso pratiche di intervento diretto o di opportunità, è fondamentale nella prevenzione CV primaria, attraverso la diffusione di stili sani di vita (cessazione del fumo, riduzione del consumo di alcol, promozione dell'attività fisica e di sane abitudini alimentari) e l'individuazione dei principali fattori di rischio nelle fasce di età più esposte, attraverso il controllo della pressione arteriosa, della glicemia, dei lipidi. Sempre in prevenzione primaria è fondamentale stratificare bene il rischio con una valutazione clinica individualizzata mirata a rilevare

precocemente eventuali danni d'organo, la cui presenza stratifica il rischio ad un livello superiore rispetto a quello espresso dalle carte.

In prevenzione secondaria occorre monitorare le condizioni cliniche dei pazienti, verificare l'appropriatezza nella terapia farmacologica unitamente al controllo dell'aderenza terapeutica.

Nelle comorbilità di pazienti in politrattamento occorre verificare le interferenze farmacologiche e rivalutare periodicamente il rapporto rischio beneficio delle terapie.

L'alta prevalenza di pazienti ipertesi nella popolazione di assistiti colloca l'ipertensione arteriosa tra i problemi più rilevanti nell'attività professionale quotidiana del MMG. La buona gestione di questo problema e il raggiungimento dei target pressori di riferimento riducono in modo significativo l'instaurarsi di danni d'organo e l'insorgenza di eventi CV. Purtroppo il riscontro di una bassa percentuale di soggetti in soddisfacente controllo evidenzia una criticità: per questo motivo si ritiene utile un percorso formativo centrato sul buon management longitudinale del paziente iperteso, dalla prima diagnosi in poi.

- **Obiettivo generale**

Acquisire le competenze per gestire adeguatamente la prevenzione primaria e secondaria degli eventi CV.

Acquisire le conoscenze e le competenze necessarie per una buona gestione del paziente iperteso di nuova diagnosi, del paziente iperteso con danno d'organo CV e con patologie associate.

- **Programma**

Martedì 17 settembre, ore 11.00-13.00

Presentazione del corso. La prevenzione CV

Le carte e gli algoritmi di rischio CV, limiti e prospettive. Verso nuove carte del rischio Individuazione precoce del danno d'organo e le modifiche conseguenti di strategia

Esercitazioni pratiche su casi clinici

ore 14.00-18.00

Il paziente complesso

Prevenzione CV nel paziente diabetico

Prevenzione CV nel paziente con insufficienza renale

La prevenzione CV in pazienti con comorbilità

Le criticità: inerzia terapeutica e scarsa aderenza terapeutica

Esercitazioni pratiche su casi clinici

Prescrivere con appropriatezza: antiaggregazione piastrinica, trattamento delle ipercolesterolemie, trattamento dell'ipertensione

Lavoro in piccoli gruppi: individuiamo un piano di trattamento

Mercoledì 18 settembre, ore 9.00-13.00

Gestire il soggetto iperteso

L'inquadramento clinico. Non tutti gli ipertesi sono uguali. Gli accertamenti iniziali e il follow up

Esercitazione su casi clinici.

Esercitazione pratica: lettura di tracciati ECG, la palpazione dei polsi e l'ABI

La decisione del trattamento. Costruiamo un percorso terapeutico partendo da casi clinici

ore 14.00-16.30

Ci arriva un paziente con rialzo pressorio. Ci arriva un paziente che non risponde al trattamento

Indicazioni in planaria e casi clinici

Aspetti controversi nelle linee guida ESC/ESH: discutiamone insieme (discussione in piccoli gruppi poi in plenaria)

Il software per una gestione ottimale del paziente iperteso

Conclusione del corso

La prevenzione dell'errore in medicina e l'impiego della simulazione medica

Claudio Cricelli¹, Augusto Zaninelli²

¹ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze; ² Virtual Training Support - ViTS, Firenze

*“Provare per sbagliare.
Sbagliare per imparare”*

Introduzione

La dinamica evolutiva delle organizzazioni richiede oggi, la capacità di affrontare le sfide e il cambiamento attraverso un processo di informazione e aggiornamento continuo (*life-long learning*). La motivazione a tale apprendimento dipende in buona parte dalle modalità con cui esso viene accompagnato. La professionalità di un operatore della Sanità può venire definita da tre caratteristiche fondamentali:

- il possesso di conoscenze teoriche aggiornate (il sapere);
- il possesso di abilità tecniche o manuali (il fare);
- il possesso di capacità comunicative e relazionali (l'essere).

Il rapido e continuo sviluppo della medicina e, in generale, delle conoscenze biomediche, nonché l'accrescersi continuo delle innovazioni sia tecnologiche sia organizzative, rendono sempre più difficile per il singolo operatore della sanità mantenere queste tre caratteristiche al massimo livello: in altre parole mantenersi “aggiornato e competente”.

Da qui il continuo bisogno formativo, che, tuttavia, per essere moderno, al passo con i tempi, efficace ed efficiente, deve dotarsi di strumenti innovativi, di elevato contenuto scientifico e professionale e ad alta qualificazione tecnologica.

La simulazione sta diventando sempre più importante nella formazione sanitaria: sono disponibili molti dati che affermano che la simulazione offra un contributo significativo ai metodi tradizionali di formazione Medica. La simulazione è ampiamente considerata

efficiente dal punto di vista della formazione e allo stesso tempo complementare alle iniziative in favore della sicurezza dei pazienti rilevante nel processo di formazione clinica. L'adozione formale della simulazione nei piani di studio per la formazione sanitaria sta cominciando a farsi strada. Tuttavia, poiché si possa comprendere a fondo il valore della simulazione, l'opinione prevalente è che i leader e i legislatori responsabili delle riforme nel settore sanitario dovrebbero, sulla base delle indicazioni fornite dai dati disponibili, considerare i vantaggi della simulazione con una visione all'integrazione (dove appropriato) all'interno dei piani formativi nel settore della sanità.

A questo proposito, l'Alta Scuola di Formazione di SIMG si è dotata di un laboratorio permanente di Medicina di Simulazione, dove con la guida di Esperti Istruttori, coadiuvati da qualificati Docenti di contenuto, si alternano piccoli gruppi di discenti, per l'apprendimento attivo, utilizzando i più moderni sistemi sia software, sia hardware della didattica di simulazione.

L'errore in medicina

I formatori e i fornitori di servizi sanitari, gli amministratori ospedalieri e i politici devono affrontare continuamente sfide significative per ridurre gli errori clinici, migliorare la qualità dell'assistenza ai pazienti e migliorare gli effetti sui pazienti. In termini generali l'assistenza sanitaria moderna è un processo ad alta complessità con numerose variabili dinamiche e pressioni identificate, che pongono molteplici sfide alla fornitura di un'assistenza sanitaria continua e con un alto livello qualitativo. Non ultimo da questo punto di vista è il numero sproporzionatamente alto di decisioni che i professionisti della sanità

sono chiamati a prendere nel corso del proprio lavoro rispetto a molte altre professioni. Tali decisioni includono la diagnosi iniziale, le opzioni di trattamento, cura, assistenza post-ospedaliera proseguimento della cura e riabilitazione, decisioni cliniche alcune delle quali sono forse banali, ma comunque importanti per il paziente, mentre altre riguardano questioni di vita o di morte. È stato stimato che ogni anno vengano prese 50 milioni di decisioni cliniche per ciascun milione di persone all'interno del Servizio Sanitario Nazionale nel Regno Unito. Su tale scala non è quindi sorprendente che a volte qualcosa possa andare e vada storto, causando quindi errori nel processo di cura che possono portare a lesioni e situazioni di sofferenza a lungo termine non solo per il paziente ma anche per l'équipe medica coinvolta.

Va ricordato che è necessario accettare che gli errori medici dovuti a fattori umani sono un evento reale e un fenomeno sempre più riconosciuto nell'assistenza sanitaria mondiale. La crescente attenzione internazionale sulla sicurezza del paziente (98.000 morti all'anno negli Stati Uniti in conseguenza di errori medici evitabili), ha dato vita a un flusso di rapporti internazionali, *case study* e articoli relativi a situazioni simili in molti sistemi sanitari indipendentemente dalle diversità delle economie nazionali, politiche sanitarie e fondi per la sanità. In media il 70% degli errori medici sono il risultato diretto di ‘fattori umani’. Per quanto questa statistica possa essere convincente in se stessa e rappresentare quindi una ragione sufficiente a fare della sicurezza del paziente una priorità dei servizi sanitari, altre argomentazioni di supporto sono rappresentate dall'elevato numero di procedimenti giudiziari e richieste di indennizzo in molte nazioni.

La Sanità: un settore a rischio elevato e a grandi aspettative

Gli Ospedali, i Servizi di Emergenza, gli Ambulatori dei Medici dell'Assistenza Primaria stanno diventando luoghi di lavoro sempre più complessi e soggetti a forti pressioni, con importanti implicazioni per la cura in sicurezza e la gestione clinica del paziente. Alcune delle motivazioni generalmente accettate, includono una costante crescita, anno su anno, degli interventi di emergenza contro un calo dei posti letto occupati in ospedale (soprattutto in reparti per patologie acute e di medicina generale). Il conseguente aumentato volume di pazienti malati e le pressioni operative per la dimissione anticipata dei pazienti, rappresenta un'ulteriore conferma dell'ambiente nel quale si richiede che i professionisti della sanità operino rispettando costantemente standard condivisi e esenti da errori. La situazione è probabilmente ancora più complessa in sistemi dove l'assistenza per i casi acuti e di emergenza in orari notturni o festivi viene fornita da medici con minore esperienza o tirocinanti non adeguatamente supervisionati. Ovviamente, la natura dell'ambiente sanitario e le sue condizioni sono solo un fattore in gioco nella comprensione e sviluppo degli sforzi messi in campo al fine di ridurre gli errori medici. Vi sono molti altri fattori concorrenti coinvolti nel percorso di assistenza al paziente. In relazione al ruolo della formazione medica, una valutazione della letteratura nella formazione universitaria sull'assistenza ai pazienti con patologie acute che ha valutato le conclusioni di 374 articoli ammissibili relativi a questioni di istruzione e formazione, con particolare riferimento agli aspetti clinici dell'assistenza per patologie acute e rianimazione, ha evidenziato che gli studenti universitari e i giovani medici hanno scarsa conoscenza, fiducia in sé stessi e competenza su tutti gli aspetti dell'assistenza nelle patologie acute, concludendo che la formazione dei professionisti sanitari nel trattamento di pazienti con patologie acute è di basso livello, aumentando quindi il rischio per il paziente. I miglioramenti nel settore della formazione dovrebbero cominciare a livello universitario per massimizzarne gli effetti, dovrebbero essere integrati con l'istruzione post-universitaria, e dovrebbero rafforzare gli attuali sforzi per migliorare la sicurezza dei pazien-

ti. Questo è uno degli obiettivi principali dei corsi dell'Alta Scuola di Formazione SIMG e del Laboratorio Permanente di Medicina di Simulazione (SIMGlab).

Innovazione e formazione

William J Mayo nel 1927, scriveva: "Non vi è alcuna scusa oggi perché il chirurgo debba imparare sul paziente". Il riconoscimento della necessità di metodi di insegnamento più efficaci e sicuri non è una novità, ma all'epoca di William Mayo non esisteva alcuna alternativa al sistema di formazione medica riassumibile in libri di testo, visite dei reparti e pratica. La simulazione medica non è certo una conquista nuova e improvvisa. Nel 1960, il manichino 'Resusci Anne' rivoluzionò l'addestramento per rianimazione cardiopolmonare non solo nella sua efficacia nell'insegnamento delle tecniche, ma anche nell'ambizioso obiettivo di insegnare questa tecnica salvavita a milioni di persone in tutto il mondo. Tuttavia, la simulazione medica nel contesto dei piani di studio per operatori sanitari è ancora agli albori e dove esiste è dovuta in larga misura a una minoranza di individui e gruppi professionali che hanno dedicato tempo e risorse a esplorarne i metodi e i benefici. Sull'onda dell'attuale incremento della consapevolezza sugli errori medici sembra, ormai, inappropriato effettuare procedure e gestire eventi clinici per la prima volta su un paziente. È interessante notare che settori non medici che da tempo adottano sistemi di addestramento con simulatori, come l'aviazione, la produzione di energia nucleare e l'esercito (settori che hanno in comune con la sanità un rischio intrinseco), vengono largamente considerate organizzazioni improntate sulla sicurezza, con un'elevata affidabilità, con sistemi integrati di salvaguardia e un tasso di fallimento molto basso.

Innovazione e formazione sono le due parole chiave, sulle quali si fonderanno i programmi professionali del prossimo decennio, soprattutto in una materia ad alta specializzazione e in progressiva rapida evoluzione, come le varie professioni in Sanità.

Pertanto, tra le metodologie innovative, tecnologicamente evolute e ad alto impatto, si annoverano le moderne tecniche didattiche basate sui sistemi di simulazione. La simulazione è un sistema di "training" totalmente interattivo, basato sull'uso di

mezzi formativi ed educativi innovativi, inseriti nel contesto di uno scenario clinico assolutamente realistico, il cui obiettivo è quello di effettuare un training al personale sanitario di ogni disciplina e livello, per accrescere la sicurezza dei pazienti. Il sistema prevede l'uso di simulatori provvisti di caratteristiche anatomiche altamente realistiche. Alcune caratteristiche, ad esempio, di manichini di ultima generazione sono la conformazione delle vie aeree superiori, la capacità di parlare e ammicciare, le pupille reattive, i rumori cardiaci e respiratori udibili con il fonendoscopio, i polmoni ventilabili in maniera selettiva, i polsi periferici palpabili, la capacità di effettuare manovre invasive, la capacità di simulare indagini diagnostiche o procedure di radiologia interventistica. Particolari e complessi software conferiscono al simulatore la proprietà di essere programmato con una varietà di profili integrati fisiologici, farmacologici e fisiopatologici; con il vantaggio di poter mimare, in tempo reale, risposte adeguate agli interventi terapeutici effettuati, tecnici e/o farmacologici. La simulazione facilita dunque l'insegnamento e l'esercitazione per quegli aspetti della terapia clinica che sono difficili e potenzialmente pericolosi da insegnare in altro modo. Scopo della simulazione è di aiutare a sviluppare le capacità dei singoli operatori sanitari nella gestione pratica e nell'azione di gruppo, migliorando così le condizioni di sicurezza dei pazienti. Essa è particolarmente utile in Anestesia, Terapia Intensiva, Medicina d'Emergenza, Traumatologia, Cardiologia e in ambito respiratorio adulto e pediatrico: è una metodica utile soprattutto nella fase acuta.

Anche nel campo della gestione della cronicità, non mancano opportunità didattiche di straordinario impatto realistico. Attori opportunamente addestrati al *role play*, sono dotati di microchip su indumenti, in grado di riprodurre un esame obiettivo ascoltatorio simulato e altri strumenti consentono la palpazione superficiale e profonda dell'addome o l'analisi del fondo dell'occhio o del condotto uditivo esterno utilizzando oto-oftalmoscopi reali. Altre manovre indicate nell'assistenza domiciliare, come cateterismi vescicali, apposizioni di sondino nasogastrico, incannulamento di una vena sono effettuati grazie a modelli anatomici ad alta fedeltà, così come l'esplorazione

rettale o l'apposizione di punti di sutura su ferite semplici o complicate. Infine, la vasta area dell'ecografia vede nei dispositivi di simulazione ecografici un campo di applicazione infinito, per l'addestramento a utilizzare questa metodica diagnostica non invasiva e sicura nei vari organi e apparati del corpo umano.

I vantaggi della simulazione

Nonostante ci sia ancora una richiesta di migliorare la ricerca in questo settore, l'attuale volume di dati disponibili è considerato sufficientemente consistente e i principali vantaggi della simulazione sono in generale riconosciuti.

Effettuare procedure cliniche in ambienti realistici

I simulatori di pazienti consentono di ottenere molto di più di una semplice acquisizione di tecniche procedurali. Inserirle in un ambiente simulato che riflette i fattori esterni e le pressioni che costituiscono il vero ambiente di lavoro, (che a sua volta può compromettere negativamente la qualità della prestazione) tali procedure oggi possono essere praticate e perfezionate nel mondo reale. Questa opportunità consente ai medici di essere preparati più adeguatamente e in grado di offrire un'assistenza di qualità superiore fin dall'inizio della propria carriera piuttosto che aspettare che l'esperienza si costruisca sul campo.

Addestramento di gruppo - da un Gruppo di Esperti a un Gruppo Esperto

Fino a oggi non era previsto un addestramento specifico per valutare l'efficacia del gruppo. Non è scontato che riunire un'équipe di esperti sia sufficiente a garantire una prestazione di gruppo di buona qualità. La simulazione affronta questi requisiti della formazione in un modo che risulta impossibile per altre metodologie di addestramento. Eventi rari ma critici con una forte pressione temporale possono essere ricreati in una procedura di simulazione, in modo da stabilire specifici protocolli e identificare i problemi di comunicazione e migliorarli. Nei casi di risultati negativi sui pazienti, tali

casi possono essere inseriti in uno scenario simulato, riesaminati, valutati e inclusi in un programma di esercitazione per un miglioramento continuo.

Cogliere le variazioni cliniche

La simulazione medica è in grado di cogliere o rappresentare un'ampia gamma di problemi dei pazienti in modo più immediato per il discente piuttosto che dovere aspettare la situazione reale. Tali simulazioni offrono la possibilità di vedere e fare esperienza su problemi rari o che implicano rischio di morte, con una frequenza bassa, ma un'elevata posta in gioco. Il vantaggio per l'Istruttore è rappresentato dal fatto che l'addestramento può essere di ampia portata e introdotto in modo controllato.

Apprendimento personalizzato

L'opportunità per chi sta imparando di avere esperienze educative riproducibili e standardizzate nelle quali partecipare attivamente e non come osservatore passivo, è una qualità importante delle simulazioni mediche ad alta fedeltà. Le esperienze di apprendimento possono essere profonde e possono essere inoltre adattate alle necessità uniche di apprendimento di ciascun individuo. Suddividendo complesse attività cliniche in piccoli componenti, l'acquisizione delle competenze può essere sviluppata e perfezionata al passo del discente. In questo modo e grazie alla disponibilità della simulazione, i partecipanti possono assumersi la responsabilità dei propri progressi educativi all'interno del piano di studi.

Un ambiente clinico controllato

In un ambiente simulato controllato, gli studenti hanno la possibilità di fare e correggere i propri errori clinici senza nessuna conseguenza negativa, mentre gli istruttori possono dare tutta la propria attenzione agli studenti senza doversi preoccupare dei pazienti.

L'apprendimento ripetitivo

Una caratteristica fondamentale della simulazione ad alta fedeltà è l'opportunità per gli studenti di lavorare sul campo e fare

una costante pratica per il miglioramento delle proprie capacità. La ripetizione delle competenze in sessioni pratiche offre agli studenti l'opportunità di correggere gli errori, perfezionare la propria prestazione e rende la dimostrazione delle competenze più automatica e coerente. I risultati della pratica ripetitiva comprendono l'acquisizione delle competenze in periodi più brevi rispetto all'esposizione al lavoro di routine e a un trasferimento delle competenze dall'ambiente simulato all'assistenza reale al paziente.

Alcuni esempi pratici

I decessi delle puerpere del Northwick Park Hospital di Londra

L'osservazione di un inaspettato aumento della mortalità di 10 puerpere, decedute per cause legate al parto o al post partum (entro 42 giorni dal parto), in un Ospedale londinese, ha dato vita a una Commissione d'inchiesta che ha preso in considerazione alcuni indicatori, non tanto di tipo clinico, quanto di tipo organizzativo per spiegare e, di conseguenza, porre rimedio, a questa anomala situazione. Il rapporto finale della Commissione, evidenziava, all'interno del team delle cure ostetrico-ginecologiche, una sostanziale mancanza di *leadership*, una scarsa comunicazione all'interno dello staff e una mancanza di consapevolezza della sicurezza delle pazienti, che si rifletteva sulla qualità delle cure erogate. A dispetto delle buone intenzioni dichiarate, lo staff dimostrava di lavorare in un ambiente poco motivato culturalmente e professionalmente, con conseguenze prevedibili sui processi di gestione e sui livelli di assistenza. L'ospedale, pertanto, assunse dei provvedimenti sostanziali, atti a ridurre il rischio di mortalità evidenziato. Tali provvedimenti includevano l'assunzione di nuovo personale medico e non medico specializzato in ostetricia, aumentando sensibilmente le ore di consulenza e, soprattutto, il dedicare un congruo numero di ore alla formazione non solo specifica ma anche di tipo relazionale, per migliorare la comunicazione fra le varie figure professionali e quella fra medico e paziente e fra ostetrica e paziente. L'adozione, poi, di strumenti pratici come la diffusione di linee guida di buona pratica ostetrica e checklist nella sale di degenza,

completava il processo di miglioramento dell'assistenza e della riduzione del rischio.

Gli incidenti durante le procedure trasfusionali

Un campo tipico dove distrazione, superficialità di approccio, difficoltà di gestione di carichi di lavoro e tensione della fase di emergenza possono indurre errori spesso fatali è quello dell'erogazione di trasfusioni di sangue o emoderivati. Il ricreare situazioni stressanti o emotivamente coinvolgenti nelle quali sperimentare procedure operative che aumentino i livelli di sicurezza nell'erogazione di emotrasfusioni, costituisce elemento di notevole appropriatezza in questa delicatissima fase del processo di cura per un paziente critico.

L'errore nel fare, ma anche l'errore nel non fare: l'esempio della decisione di somministrare la terapia trombolitica nell'ictus acuto

L'ictus ischemico acuto e le emorragie cerebrali rappresentano un'emergenza medica la cui gestione ottimale implica la coordinazione fluida di differenti competenze chiamate ad agire in sinergia e nel rispetto delle priorità, con l'obiettivo di garantire non soltanto la sicurezza del paziente ma anche di porre indicazione ed effettuare l'intervento terapeutico più appropriato con le modalità adeguate e nei tempi, talora molto ristretti, idonei a esso. Nel caso della malattia cerebrovascolare, infatti, non soltanto la sicurezza del paziente, ma anche la prognosi del paziente in termini di outcome funzionale ed eventuale invalidità residua dipende dal coordinamento e dalla

competenza delle figure professionali che intervengono nelle diverse situazioni. La malattia cerebrovascolare rappresenta il contesto ideale di combinazione tra conoscenza, intesa quale sintesi di esperienza clinica e aggiornamento continuo sulle possibilità terapeutiche in evoluzione e i relativi dati di letteratura, e trasferimento della stessa nell'azione. La simulazione agisce sapientemente proprio nello spazio tra conoscenza e azione, consentendo l'analisi costruttiva dei possibili errori sia di trasferimento dell'una componente all'altra in relazione a variabili individuali e di sistema di comunicazione in generale e lavoro di team. La simulazione offre inoltre l'opportunità unica di misurarsi con dinamiche di *team working*, consentendo l'identificazione e la successiva correzione di possibili "disfunzioni" legate alla comunicazione. L'opportunità formativa derivata dalla combinazione di entrambe queste componenti, tecnica e comportamentale/metodologica, tradotta nella pratica clinica risulta nella minimizzazione degli errori legati alla gestione dell'emergenza cerebrovascolare e di garantire in misura massimale la sicurezza del paziente nel rispetto delle appropriate decisioni terapeutiche.

Conclusioni

La ricchezza di dati a sostegno degli aspetti positivi della simulazione in campo sanitario è in crescita, tuttavia, la sua disponibilità per tutto il personale sanitario rimane ancora frammentaria e dipendente dalla natura sperimentale di Società Scientifiche, Università, Ospedali, ASL, Regioni, Industria Privata. Nonostante questo, i progressi nella

simulazione per la formazione del personale sanitario continuano a penetrare (anche se a livelli e velocità diverse) all'interno delle organizzazioni sanitarie. Acquistare gli strumenti è facile, ma oggi vi è la necessità che gli enti responsabili della creazione dei piani di studio per la formazione sanitaria e l'assistenza ai pazienti, stabiliscano dove e come applicare al meglio la simulazione in modo più integrato per sostenere i medici e altre figure professionali nei loro sforzi per aiutare i propri pazienti. Si può certamente imparare da altri settori ad alto rischio che hanno già incorporato sistematicamente la simulazione nei propri processi formativi, ma nessun settore è uguale all'altro. La pratica medica è imprevedibile e può porre importanti sfide anche al personale con maggiore esperienza. Pertanto, è fondamentale che gli organi di controllo, i consulenti clinici e altri leader nella riforma del settore sanitario, considerino la simulazione come uno strumento per aggiornare la formazione medica e affrontare le responsabilità relative alla fornitura di servizi sanitari. Considerando gli Stati Uniti come esempio si può notare che l'approccio stia cambiando. La *Food and Drug Administration*, l'*American College of Surgeons*, l'*American Council for Graduate Medical Education*, e l'*American Board of Anesthesiologists*, richiedono alcuni aspetti di addestramento simulato per svariate delle proprie qualificazioni. Il SIMGlab, nasce quindi, con queste premesse e con lo scopo di diffondere la simulazione nella formazione medica, non solo come tecnica, ma soprattutto come standard condivisi di qualità nell'impiego di tali tecnologie.

TERNI
7-8 GIUGNO 2019

OTTAVO CONGRESSO
INTERREGIONALE SIMG
ABRUZZO·MARCHE·UMBRIA



SOCIETÀ ITALIANA
DI MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



ORGOGGIO & PREGIUDIZIO

L'ORGOGGIO DI QUANTO FATTO IL PREGIUDIZIO CHE CI HA FRENATO

Presidenti del Congresso

*Claudio Cricelli
Alessandro Rossi*

Comitato Scientifico

*Dario Bartolucci
Italo Paolini
Damiano Parretti
Alessandro Rossi
Enzo Ubaldi
Lucio Zinni*

Comitato Organizzatore

*Marilena Capriotti
Luciano Caraceni
Massimo Covanti
Danilo De Santi
Luciano Giacci
Piero Grilli
Luciano Lippa
Gabriella Salladini
Renato Seller
Giorgio Sensini
Carlo Stramenga*

Segreteria Scientifica



Via del Sansovino, 179
50142 Firenze
Tel. 055 700027
Fax 055 7130315
segreteria@simg.it
www.simg.it

Segreteria Organizzativa



AIM Group International
Sede di Firenze
Viale G. Mazzini, 70
50132 Firenze
Tel. 055 23388.1
Fax 055 3906910
simgcentro2019@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com

Sede del Congresso
Garden Hotel • Via Bramante, 4 - Terni



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.1 VOL.26 GENNAIO-FEBBRAIO 2019

Epidemiologia della Bulimia Nervosa e dell'Anoressia Nervosa nella Medicina Generale Italiana	<i>Rita Marchi</i>	2
Evoluzione dell'impatto delle patologie legate all'invecchiamento e dell'utilizzazione dell'assistenza sanitaria	<i>Vincenzo Atella, Andrea Piano Mortari, Joanna Kopinska, Federico Belotti, Francesco Lapi, Claudio Cricelli, Luigi Fontana</i>	6
Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali		8
Health Search Dashboard e Comunicazioni		9

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia della Bulimia Nervosa e dell'Anoressia Nervosa nella Medicina Generale Italiana

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA), recentemente rinominati come **Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione**, sono disturbi psicologici e psichiatrici tra i più complessi ed eterogenei. Secondo il **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** i DCA vengono definiti come caratterizzati da un persistente disturbo dell'alimentazione o di comportamenti collegati con l'alimentazione che determinano un alterato consumo o assorbimento di cibo e che danneggiano significativamente la salute fisica e/o il funzionamento psicosociale.

pag. 2



RICERCA INTERNAZIONALE

Evoluzione dell'impatto delle patologie legate all'invecchiamento e dell'utilizzazione dell'assistenza sanitaria.

Molti dei paesi sviluppati ed in via di sviluppo si trovano ad affrontare un progressivo invecchiamento della popolazione con le relative implicazioni sanitarie ed economiche. L'aspettativa di vita è fortemente aumentata nell'ultimo secolo. Basti pensare che a metà degli anni '50 la popolazione con una età superiore o uguale a 65 anni si attestava intorno al 10%, mentre quella con più di 80 anni raggiungeva l'1%-3% della popolazione.

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

Epidemiologia dell'Anoressia Nervosa e Bulimia Nervosa nella Medicina Generale Italiana

A cura della Dott.ssa **Rita Marchi**

Panorama

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA), recentemente rinominati come **Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione**, sono disturbi psicologici e psichiatrici tra i più complessi ed eterogenei. Secondo il più importante manuale diagnostico - **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)** pubblicato dall'American Psychiatric Association - i DCA vengono definiti come **caratterizzati da un persistente disturbo dell'alimentazione o di comportamenti collegati con l'alimentazione che determinano un alterato consumo o assorbimento di cibo e che danneggiano significativamente la salute fisica e/o il funzionamento psicosociale**.

I **DCA** sono tra le patologie più frequentemente riscontrate negli adolescenti e, in questa fascia d'età, rappresentano la terza causa di malattia cronica, solamente dopo obesità e asma. Proprio sulla base della nuova definizione, i DCA comprendono **i disturbi della nutrizione caratteristici dell'infanzia e i disturbi dell'alimentazione**.

In quest'ultimi, le due categorie diagnostiche maggiormente frequenti sono **la Bulimia Nervosa e l'Anoressia Nervosa**. Chi soffre di Bulimia Nervosa o di Anoressia Nervosa, presenta una **paura del grasso e una preoccupazione patologica per quanto riguarda il peso e la forma del proprio corpo**. Questo fa sì che l'individuo instauri una autovalutazione prevalentemente basata sulla percezione del proprio corpo e che la vita quotidiana venga continuamente e indebitamente influenzata da pratiche atte a controllarlo. **Nella Bulimia Nervosa la fobia per il grasso e i tentativi nella perdita di**

peso corporeo sono le caratteristiche principali. Tuttavia i pazienti con Bulimia Nervosa rientrano spesso in un range normale di peso, e spesso sono riluttanti a negare il loro stato di malessere. Infatti, la Bulimia Nervosa è caratterizzata da episodi di abbuffate, che consistono nel mangiare una quantità di cibo molto superiore alla norma, oppure dalla sensazione di perdere il controllo e di non riuscire a fermarsi; in genere si hanno almeno 1-2 episodi alla settimana. Successivamente all'abbuffata c'è la fase compensatoria di eliminazione delle calorie in eccesso attraverso il vomito indotto o l'uso di diuretici, lassativi o un eccesso di attività fisica. I livelli di autostima sono bassissimi e sono indebitamente influenzati dalla forma e dal peso corporeo. **L'Anoressia Nervosa è forse la forma di disturbo dell'alimentazione più conosciuta e studiata**.

È un disordine psichiatrico estremamente grave, **caratterizzato dalla più alta mortalità tra tutte le malattie psichiatriche**. I soggetti che ne soffrono hanno una estrema insoddisfazione per il proprio corpo o per parti di esso. **L'ossessione per il peso si adempie attraverso un approccio di tipo restrittivo (attraverso il ridotto apporto nutrizionale) ed uno con abbuffate e/o condotte di eliminazione (attraverso l'uso di diuretici, vomito, iperattività motoria)**.

Inoltre, il paziente con Anoressia Nervosa mostra segni evidenti di malnutrizione che possono facilitare o indirizzare la diagnosi.

Entrambe le tipologie di disturbo sono caratterizzate da una serie di comorbidità e complicanze sia di natura psichiatrica che non.

I soggetti con Bulimia Nervosa mostrano una erosione dello smalto dei denti, ed abrasioni interne causate dall'induzione

del vomito. Per quanto riguarda l'Anoressia Nervosa, le gravità e le conseguenze delle sequele indotte sono strettamente collegate alla velocità con il quale viene perso il grasso corporeo, dall'età del paziente e da molte altre caratteristiche. Nei pazienti con Anoressia Nervosa spesso si osserva disidratazione, alopecia, ipotermia, ritardo della crescita e sviluppo, amenorrea con le conseguenze di una pseudo menopausa con osteoporosi. Entrambe le patologie possono poi determinare una serie di complicanze più gravi, prevalentemente a livello gastrointestinale (come esofagiti e pancreatiti) e cardiovascolare (principalmente bradicardia e numerose anomalie della funzionalità cardiaca). Nei pazienti con Bulimia Nervosa e Anoressia Nervosa le comorbidità di natura psichiatrica, in particolare i disturbi d'ansia e dell'umore, i disturbi ossessivi compulsivi e l'abuso di sostanze sono estremamente frequenti. Ne consegue un alto tasso di suicidi, che rappresentano la causa principale di morte prematura in questi disturbi.

In tale contesto, il Medico di Medicina Generale (MMG) riveste un ruolo chiave nell'identificazione e nel riconoscimento delle sintomatologie e dei segni che possono far sospettare una diagnosi di Bulimia Nervosa o Anoressia Nervosa. L'intervento del Medico di Medicina Generale viene in tal senso considerato il primo livello nella rete dei Disturbi dell'alimentazione. L'identificazione precoce di tali patologie ad opera del MMG è di primaria importanza per iniziare tempestivamente la cura del paziente e per migliorarne la prognosi. Inoltre, in numerosi studi risulta che l'assistenza fornita dal MMG è maggiormente accettata dal paziente con tali

disturbi.

In Europa, la prevalenza di Anoressia Nervosa si attesta tra lo 0,5 e 3,7 per cento nella popolazione femminile, e tra 1,1 e il 4,2 per cento per quanto riguarda la bulimia. Entrambe le tipologie di disturbo sono caratteristiche del genere femminile; il rapporto tra maschi e femmine si attesta tra 1:6 e 1:10. Inoltre, come descritto in precedenza, l'adolescenza risulta essere la fascia d'età più colpita da tali patologie. Ad oggi tuttavia, non esiste ancora un dato epidemiologico condiviso e consolidato dei DCA, prevalentemente a causa delle difficoltà nell'uniformare gli studi attuati a definirla.

Considerando tutti gli elementi precedentemente discussi, il presente studio si è posto l'obiettivo di inquadrare l'Anoressia Nervosa e la Bulimia Nervosa nel setting della Medicina Generale Italiana, mediante l'impiego dei dati di Health Search (HS), così da fornire un quadro epidemiologico Nazionale su tali disturbi.

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva al 31/12/2017, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza (%) di Bulimia Nervosa, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi di Bulimia (ICD9 CM: 307.51) nel 2017;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2017.

Incidenza (x 1000 soggetti) di Bulimia Nervosa, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una "nuova" diagnosi di Bulimia (ICD9 CM: 307.51) nel 2017;
- **denominatore:** numero di soggetti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, privi della malattia al 1° gennaio del 2017.

Prevalenza (%) di Anoressia Nervosa, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una diagnosi di Anoressia Nervosa (ICD9 CM: 307.1x) nel 2017;
- **denominatore:** numero di individui presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2017.

Incidenza (x 1000 soggetti) di Anoressia Nervosa, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una "nuova" diagnosi di Anoressia Nervosa (ICD9 CM: 307.1x) nel 2017;
- **denominatore:** numero di soggetti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, privi della malattia al 1° gennaio del 2017.

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

Risultati dell'analisi

A partire dalla popolazione di 1.014.308 assistiti degli 800 MMG ricercatori HS attivi al 31/12/2017, **sono stati identificati 630 soggetti con una diagnosi di Bulimia Nervosa, per una prevalenza di 0,06%.**

La prevalenza di malattia è stata nettamente superiore nelle donne rispetto agli uomini (0,10% F vs. 0,02% M). Inoltre, essa aumenta a partire dalle fasce d'età più giovani per poi decrescere progressivamente all'aumentare dell'età. Il picco massimo si osserva nella popolazione compresa tra i 25 ed i 34 anni, per quanto riguarda i soggetti di sesso femminile (0,18%). Nei maschi, tale stima rimane costante (0,02%) fino alla fascia d'età compresa tra i 65 ed i 74 anni (**Figura 1**).

Sono stati identificati 32 nuovi pazienti con Bulimia Nervosa per l'anno 2017, per una incidenza di 0,03 (x 1000 soggetti). Anche in questo caso, la stima è risultata più alta nelle donne (0,06 x 1000), con il picco di malattia riscontrato nella fascia d'età compresa tra i 35 ed i 44 anni (0,11 x 1000) (**Figura 2**).

Per quanto riguarda l'Anoressia Nervosa, dall'analisi del database HS sono emersi 670 soggetti, per una prevalenza di 0,07%. La prevalenza di

malattia è stata nettamente superiore nelle donne rispetto agli uomini (0,11% F vs. 0,01% M). Tale stima aumenta a partire dalle fasce d'età più giovani per poi decrescere progressivamente all'aumentare dell'età. Il picco massimo si osserva nella popolazione compresa tra i 25 ed i 34 anni, sia femminile (0,26%) che maschile (0,04%) (**Figura 3**).

Anche in questo caso sono stati identificati 32 nuovi pazienti (28 F vs. 4 M) con Anoressia Nervosa per l'anno 2017, per una incidenza di 0,03 (x 1000 soggetti). L'incidenza è risultata più alta nelle donne (0,05 x 1000) rispetto agli uomini (0,01 x 1000), concentrandosi nella fascia d'età compresa tra i 15 ad i 24 anni (0,17 x 1000) (**Figura 4**).

La distribuzione geografica della Bulimia Nervosa evidenzia una netta separazione Nord-Sud delle stime di prevalenza. Infatti, le prevalenze più elevate si riscontrano nelle regioni del Nord, come Lombardia (0,08%), Piemonte (0,09%), Veneto (0,08%) e Friuli Venezia Giulia (0,1%), e Toscana (0,08%) e Emilia Romagna (0,08%) per quanto riguarda le regioni del Centro. Risultati sovrapponibili si riscontrano anche le stime di incidenza (**Figura 5**).

Contestualmente, **per quanto riguarda la distribuzione geografica della Anoressia Nervosa, si evidenzia un gradiente Nord-Sud delle stime di prevalenza.** In particolare, fatta eccezione per il Piemonte, le stime di prevalenza di più alte sono emerse per le Marche (0,08%), la Toscana (0,08%), il Veneto (0,08%), l'Emilia Romagna (0,09%), la Lombardia (0,09%) ed il Trentino-Alto Adige (0,08%). Risultati sovrapponibili si riscontrano anche le stime di incidenza (**Figura 6**).

Figura 1. Prevalenza lifetime (%) di Bulimia Nervosa nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e fasce d'età. Anno 2017.

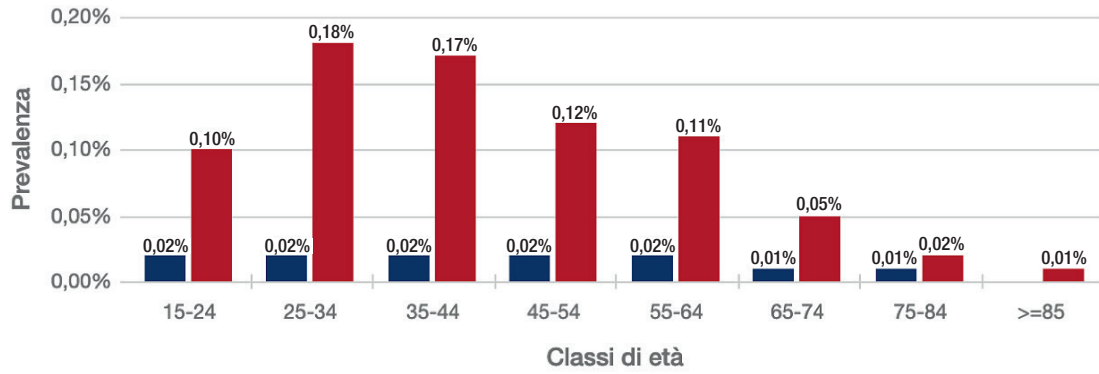


Figura 2. Incidenza (x 1000 soggetti) di Bulimia Nervosa nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e fasce d'età. Anno 2017.

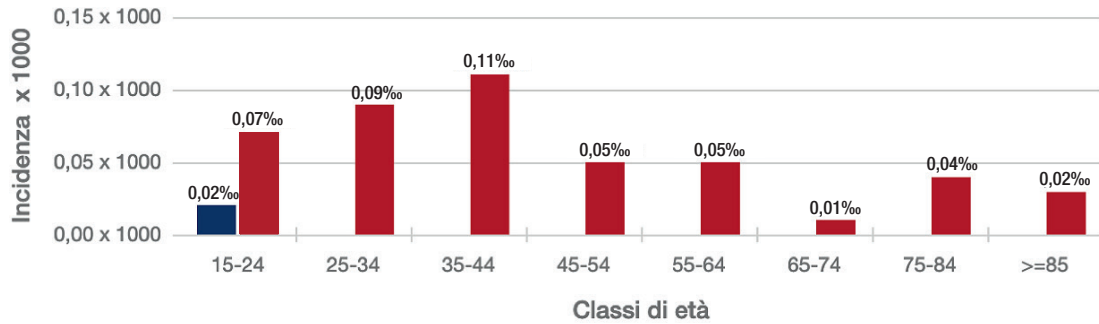


Figura 3. Prevalenza lifetime (%) di Anoressia Nervosa nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e fasce d'età. Anno 2017.

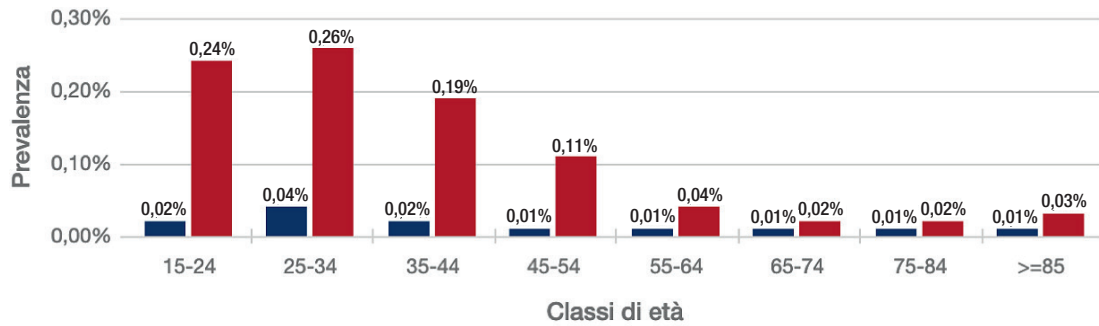
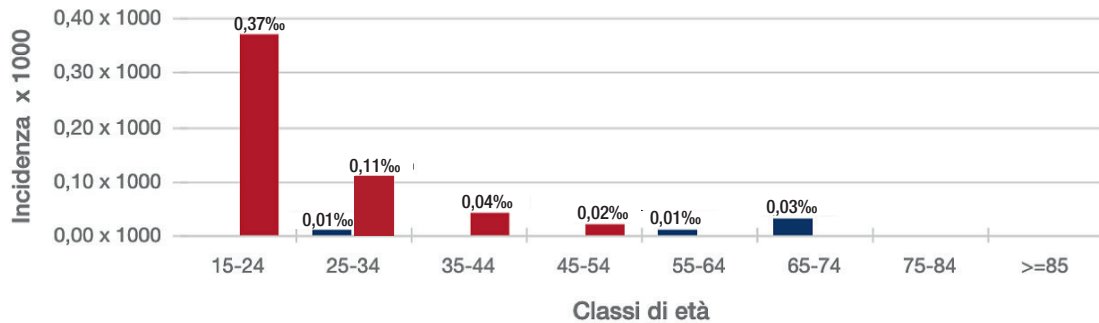


Figura 4. Incidenza (x 1000 soggetti) di Anoressia Nervosa nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e fasce d'età. Anno 2017.



■ Maschi ■ Femmine

Figura 5. Prevalenza lifetime (%) di Bulimia Nervosa nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e fasce d'età. Anno 2017.

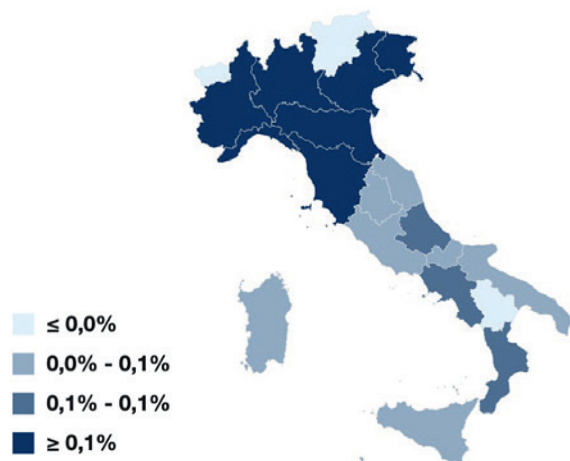
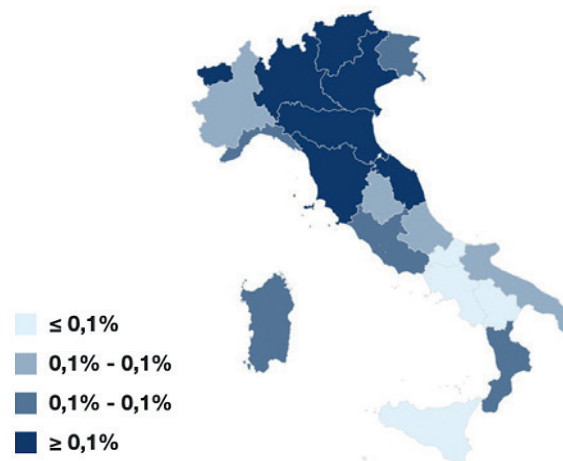


Figura 6. Prevalenza lifetime (%) di Anoressia Nervosa nella popolazione attiva del campione degli 800 Medici HS. Distribuzione per sesso e fasce d'età. Anno 2017.



Il parere del Medico di Medicina Generale

In Italia si calcola che circa 3 milioni di persone siano affette da Disturbi dell'alimentazione, di cui il 95,9% sono donne. La prevalenza si attesta tra 1-5% per la Bulimia Nervosa e tra lo 0,2-0,8% per Anoressia Nervosa. Per quanto riguarda l'incidenza di tali disturbi, in particolare per Bulimia Nervosa ogni anno si registrano 12 nuovi casi per 100mila persone tra le donne e circa 0,8 nuovi casi tra gli uomini. Diversamente l'incidenza di Anoressia Nervosa è di almeno 8 nuovi casi per 100mila persone in un anno tra le donne, mentre per gli uomini si attesta fra 0,02 e 1,4 nuovi casi. **Considerando i dati della Medicina Generale, per entrambe le tipologie di disturbo alimentare le prevalenze risultano all'incirca dello 0,11%, con una incidenza pari a 6 casi e 5 casi ogni 100mila pazienti per Bulimia Nervosa e Anoressia Nervosa rispettivamente. I dati emersi mettono in luce una leggera sottostima per entrambe le tipologie di disturbo.**

Questo può essere attribuito ad una difficoltà nel riconoscimento delle sintomatologie e dei segni caratteristici, oltre alla negazione da parte dei pazienti nell'ammettere la presenza di tali malattie. La difficoltà risiede nell'interpretare i loro segnali nascosti. Se i pazienti vengono lamentando disturbi addominali, nausea e spesso vomitano, attraverso una visita e un colloquio svolto in modo approfondito, tranquillo e sereno può emergere che il vomito in realtà è autoindotto. **Bisogna saper ascoltare e capire i messaggi non verbali trasmessi dai pazienti. Ciò consentirà al medico di identificare e trattare i soggetti con tali disturbi, facendo la differenza nella prognosi del malato. Il ruolo dell'MMG nella gestione dei disturbi dell'alimentazione è estremamente importante poiché spesso è il primo operatore sanitario con il quale il malato viene a contatto, spesso per motivi legati alle complicità. Oltre alla complessità nel raggiungere la diagnosi, un'ulteriore difficoltà sta nel riuscire**

ad indirizzare il/la paziente ad un centro per i disturbi del comportamento alimentare, perché spesso, in primo luogo non c'è la consapevolezza della malattia, secondariamente il paziente rifiuta la presenza di qualcuno che si intromette nella propria vita e che cerca di stravolgerne le abitudini consolidate anche se sbagliate. La fiducia del paziente va conquistata e mantenuta; pretendere troppo in fretta un cambiamento può far sì che il paziente si senta a disagio e passi da un centro all'altro. **La cura ed il trattamento di tali pazienti si basa su un approccio multidisciplinare, proprio per la complessità delle patologie. In questo contesto l'MMG ha il ruolo centrale, insieme ad un terapeuta ed un nutrizionista. Chiaramente il paziente molto complesso necessita dello specialista o di un intervento medico di urgenza, ma nei casi meno complessi è l'MMG che si occupa della cura del malato nella sua totalità.**

Per approfondire

- American Psychiatric Association. (2013). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DMS V**. 5th Edition.
- Herpertz-Dahlmann, B. (2015). **Adolescent eating disorders: update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity**. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 24 (1), 177–196.
- Keski-Rahkonen, A., & Mustelin, L. (2016). **Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors**. Current Opinion in Psychiatry, 29 (6), 340–345.
- Sangvai, D. (2016). **Eating Disorders in the Primary Care Setting**. Primary Care: Clinics in Office Practice, 43 (2), 301–312.

Evoluzione dell'impatto delle patologie legate all'invecchiamento e dell'utilizzazione dell'assistenza sanitaria.

Vincenzo Atella, Andrea Piano Mortari, Joanna Kopinska, Federico Belotti, Francesco Lapi, Claudio Cricelli, Luigi Fontana.

tratto da *Aging Cell*

sito web: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ace.12861>

Il contesto

Molti dei paesi sviluppati ed in via di sviluppo si trovano ad affrontare un progressivo invecchiamento della popolazione con le relative implicazioni sanitarie ed economiche.

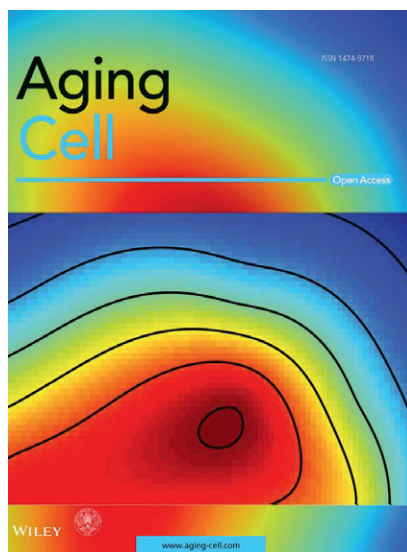
L'aspettativa di vita è fortemente aumentata nell'ultimo secolo. Basti pensare che a metà degli anni '50 la popolazione con una età superiore o uguale a 65 anni si attestava intorno al 10%, mentre quella con più di 80 anni raggiungeva l'1%-3% della popolazione. Ad oggi, in un paese come l'Italia, tali percentuali risultano duplicate se non addirittura triplicate per gli ultra ottantenni.

È ben noto che l'invecchiamento è uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di multicronicità, definita come la sovrapposizione di più malattie croniche. La diagnosi e il trattamento di queste patologie impattano ed impatteranno sempre di più sul budget del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Appare infatti sempre più evidente come tali patologie, definite anche come "malattie non comunicabili", (non-communicable diseases) saranno in grado di mettere a rischio la sostenibilità finanziaria di tutti i servizi sanitari pubblici e conseguentemente alterare gli equilibri economici di un paese. Questo potrà compromettere anche lo sviluppo delle generazioni future poiché uno stato di povertà e di cattiva salute spesso si tramanda alle generazioni successive.

Nonostante la rilevanza di queste

tematiche, ad oggi non si hanno informazioni su come l'invecchiamento della popolazione influisca sulla prevalenza e sull'evoluzione delle malattie croniche, né sui costi in termini di assistenza sanitaria.



Lo studio

Per rispondere a tali quesiti, la SIMG, in collaborazione con l'Università di Tor Vergata, l'Università di Brescia, l'University of Sidney e Stanford University, ha condotto un'analisi volta a caratterizzare la distribuzione delle principali malattie croniche e come questa si sia modificata nel tempo, valutandone anche l'impatto in termini di costi sanitari.

Tramite l'utilizzo del database Health Search (HS), è stato indentificato e analizzato un campione di più di 1 milione di pazienti,

osservato tra il 2005 ed il 2014.

Quello che emerge chiaramente dallo studio è un incremento sostanziale delle patologie croniche e delle risorse sanitarie utilizzate per i pazienti anziani. In particolare, nel 2014, l'86% della popolazione con età superiore ai 65 anni era affetta da almeno una patologia cronica e quasi il 60% da due o più. Questo si riflette in un incremento sostanziale in termini di consumo di farmaci, test diagnostici e visite dal medico. Come evidenziato nello studio, nel periodo dal 2005 al 2014, si è assistito ad un aumento quasi del 30% per quanto riguarda proprio il consumo di farmaci e di test diagnostici e di laboratorio.

Già ad oggi, tali servizi rappresentano circa il 20% del budget del Sistema Sanitario Nazionale; senza peculiari interventi, tale situazione diventerà insostenibile considerando che la popolazione anziana continuerà progressivamente ad incrementare.

In tal senso, focalizzando l'attenzione sugli andamenti nel consumo di medicinali si evince come questo sia strettamente collegato con l'età. Le medie delle Dosi Definite Giornaliere (Defined Daily Dose - DDD) prescritte ai pazienti tra i 35 e i 50 anni passavano da 114 DDD nel 2005 a 119,9 nel 2014. Tale incremento risultava ancora più evidente nei pazienti con età superiore ad 80 anni, passando da 774,9 DDD (2005) al 1.178,1 nel 2014.

Allo stesso modo, considerando i dieci anni dello studio, si osservava un drastico calo del numero di pazienti sani e privi

di comorbidità, mentre dal lato opposto, i pazienti con 3 o più comorbidità aumentavano in modo esponenziale.

Questo progressivo incremento delle comorbidità si associava ad un aumento nel numero di prescrizioni di farmaci, il quale risultava particolarmente evidente per i farmaci cardiovascolari.

Tale risultato veniva confermato anche analizzando le singole patologie. **In particolare, emergeva un sostanziale incremento nella frequenza delle malattie cardio e cerebrovascolari, strettamente dipendente dall'età.**

Mettendo in relazione l'elevato costo di tali patologie con l'incremento della popolazione anziana, tale situazione è e sarà sempre più problematica per la gestione della spesa sanitaria.

In conclusione, quello che emerge da questo studio, come evidenziato dagli

autori, è un allarmante aumento della prevalenza delle malattie croniche e dei costi sanitari associati. Questo richiede un'implementazione e ed uno sviluppo urgente di interventi atti a prevenire e rallentare lo sviluppo o almeno la progressione delle malattie croniche multiple.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio descritto evidenzia la rilevanza scientifica del database Health Search che, al pari di pochi altri database a livello internazionale, viene impiegato per condurre analisi real world di grande rilevanza clinica ed epidemiologica.

Difatti, solo attraverso l'utilizzo di dati clinici oggettivi (spese sanitarie effettive, diagnosi

delle malattie croniche, risultati dei test, prescrizioni di farmaci, test diagnostici ambulatoriali, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri) e di buona qualità raccolti per un ampio campione della popolazione, è possibile andare ad analizzare e condurre tali tipologie di studi.

In questo modo, **vengono ad essere impiegati i dati del mondo reale allo scopo di descrivere e caratterizzare la popolazione in funzione delle cronicità e del costo sanitario che ne deriverà.**

Questo studio, oltre a fornire degli elementi estremamente preziosi per il mondo della ricerca, offre degli elementi di riflessione e di spunto per chi si occupa di politiche sanitarie, ma anche per il clinico stesso che si occupa della gestione di tali patologie.

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

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



The EMA_TENDER (EU-ADR Alliance)

www.alert-project.org

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



OCSE PSA Early Diagnosis Project – PSA

www.oecd.org

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



Safeguard Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes

www.safeguard-diabetes.org

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

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

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



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

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



ISTAT

www.istat.it

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



Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it

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

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

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



Health Search Dashboard

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

www.healthsearch.it/dashboard



Comunicazioni



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

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



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00 IVA

GRATUITO

Canone annuo: € 200,00 IVA

€ 100+IVA

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

VARESE, 17-18 MAGGIO 2019

XIV CONGRESSO REGIONALE SIMG LOMBARDIA

**Prendersi
cura dei
malati cronici
e fragili:
formazione,
management
e ricerca**

Sede del Congresso
UNAHOTELS VARESE *Via Albani, 73 - Varese*

PRESIDENTI DEL CONGRESSO

Claudio Cricelli, Aurelio Sessa

PRESIDENTE ONORARIO

Ovidio Brignoli

COMITATO ORGANIZZATORE

Aurelio Sessa, Pierangelo Lora Aprile, Francesco Mazzoleni,
Giovanna Scienza, Elisa Paganini, Chiara Mariani, Alessandro Guerroni,
Mauro Calzolari, Giulio Corgatelli, Francesca Campo

COMITATO SCIENTIFICO

Alberto Magni, Francesca Caselani, Daniela Parolini, Ivan Carrara,
Paola Pedrini, Massimiliano Franco, Federico Bontardelli, Nicola Bastiani,
Francesca Belloni, Martina Scarabelli, Gerardo Medea, Dario Redaelli,
Stefano Bernardelli, Laura Federici, Anna Maria Focarete,
Bruno Glaviano, Stefano Grignani, Fabrizio Negri, Alessandro Politi,
Erminio Tabaglio, Mario Zappa

SEGRETERIA SCIENTIFICA



Via del Sansovino, 179 - 50142 Firenze
Tel. 055 700027- Fax 055 7130315
segreteria@simg.it - www.simg.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



AIM Group International

Sede di Firenze

Viale G. Mazzini, 70 - 50132 Firenze
Tel. 055 23388.1 - Fax 055 3906910
simglombardia2019@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com

IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Effetto dell'aggiunta di Gdue su parametri glicometabolici e antropometrici in pazienti diabetici tipo 2 con breve durata di malattia in "prefailure da metformina": una valida opzione per il medico di medicina Generale

Paolo Desenzani

UOS Diabetologia, PO Montichiari, ASST Spedali Civili, Brescia

Introduzione

La metformina è considerata universalmente la terapia farmacologica di scelta all'esordio del diabete mellito tipo 2: le linee guida e i consensus ne raccomandano l'utilizzo quando è indicata una monoterapia, associandola alla continuazione della dieta e dell'attività fisica, possibilmente strutturata^{1,2}. In una elevata percentuale di pazienti diabetici tale monoterapia va incontro, nel tempo, a un fallimento primario con necessità di aggiungere un secondo farmaco in grado di controllare in particolare i picchi glicemici postprandiali sui quali il farmaco sopracitato non è in grado di agire^{3,4}.

Sono a disposizione da anni i farmaci appartenenti alla classe degli inibitori dell'alfa glucosidasi che, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi, li trasformano in monosaccaridi ritardando l'assorbimento dei carboidrati del tratto gastrointestinale e riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali. L'unico farmaco di tale classe a disposizione in Italia è l'acarbose (50-100 mg) che deve essere assunto prima dei pasti: l'effetto anti-iperglicemico si esplica in particolare nei confronti dell'iperglicemia postprandiale e tale molecola può essere utilizzata anche in pazienti con malattia renale cronica (fino a un FG di 30 ml/min) e in pazienti con malattia epatica (esclusi i pazienti in classe Child C). In pazienti con *impaired glucose tolerance* (IGT) l'acarbose in prevenzione primaria ha

dimostrato di essere in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare (*Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, STOP-NIDDM)⁵ mentre tale dato non si è evidenziato in pazienti con IGT affetti da evento cardiovascolare che non traevano beneficio dall'utilizzo di inibitori dell'alfa glucosidi (studio *Acarbose Cardiovascular Evaluation*, ACE)⁶.

L'effetto collaterale più significativo di tale farmaco è rappresentato dalla diarrea e flatulenza che può indurre molti pazienti in trattamento a una bassa aderenza e persistenza della stessa terapia.

Per ovviare a tale inconveniente e poter agire sulla glicemia postprandiale in una fase precoce della malattia diabetica, al fine di poter verosimilmente aumentare la protezione cardiovascolare, il mondo della nutraceutica ci mette a disposizione Gdue. Si tratta di un prodotto a composizione polifenolica specifica (estratto da *Ascophilyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*) attivo sugli enzimi intestinali alfa-amilasi e alfa glucosidasi: l'inibizione reversibile non competitiva di questi due enzimi si traduce in una minore assimilazione di polisaccaridi e a una conseguente riduzione delle escursioni glicemiche postprandiali degli zuccheri introdotti con la dieta. A ciò consegue una riduzione dei picchi glicemici postprandiali e della risposta insulinemica secondaria, il che a sua volta consente una più fisiologica modulazione della glicemia postprandiale. L'inibizione reversibile non competitiva dell'alfa amilasi e glucosidasi si traduce in

una minore comparsa di effetti collaterali gastrointestinali.

Il ricorso a integratori nutraceutici può pertanto ritardare il fallimento primario della terapia con metformina e costituire una alternativa valida al ricorso di un secondo ipoglicemizzante orale, specie quando quest'ultimo non risulta univocamente indicato. I dati presenti in letteratura confermano che il ricorso alla supplementazione con nutraceutici nel diabete mellito tipo 2 viene considerato dagli stessi pazienti non tanto come una sostituzione della medicina convenzionale, ma piuttosto una integrazione a essa⁷.

Scopo dello studio

Lo scopo di questa raccolta di dati aggregati di *real life* è stato quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e tollerabilità terapeutica dell'aggiunta del nutraceutico Gdue (1 cpr x 3/die prima dei pasti) alla terapia in atto (metformina a dosaggio terapeutico, 2500 mg/die).

Caratteristiche dei pazienti

In particolare è stata valutata la capacità di Gdue di controllare:

1. i picchi glicemici postprandiali migliorando i valori di HbA_{1c};
2. la dislipidemia;
3. il peso corporeo.

La popolazione in oggetto comprendeva: 47 pazienti (20 maschi e 27 femmine) di razza

TABELLA I.

Caratteristiche popolazione diabetica.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Popolazione	20 M/27 F	20 M/26 F	20 M/26 F
Età (anni)	62 ± 8	62 ± 8	63 ± 8
Durata malattia (anni)	5 ± 2	5 ± 2	5 ± 2
Caucasici	40	40	40
Complicanze micro/macro	0	0	0

TABELLA II.

Caratteristiche antropometriche della popolazione.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Peso (kg)	92 ± 4	90 ± 3	90 ± 4 p < 0,008 vs basale
Indice di massa corporea (kg/m ²)	33 ± 4	32 ± 3	32 ± 3 p ns vs basale
Massa grassa (%)	36 ± 4	35 ± 3	35 ± 3 p ns vs basale
Circonferenza vita (cm)	100 ± 5	102 ± 5	102 ± 4 p < 0,05 vs basale
Pressione arteriosa (mmHg)	140/85	140/85	140/80 p ns vs basale

Analisi statistica eseguita con ANOVA.

caucasica, affetti da diabete mellito tipo 2 di breve durata di malattia (5 ± 2 anni), età di 62 ± 8 anni, BMI di 33 ± 4 kg/m², in assenza di complicanze micro e macrongiopatiche, in terapia con metformina a dosaggio terapeutico (2500 mg/die) con valori basali di HbA_{1c} di 7,3 ± 0,3, valori glicemici postprandiali al basale superiori a 160 mg/dl (190 ± 10) (Tabb. I, II).

grassa, glicemia a digiuno e dopo 2 ore dopo il pasto, emoglobina glicata (HbA_{1c}), creatinemia, col totale, *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), trigliceridemia, tireotropina (TSH). A tutti i pazienti è stato eseguito un refresh educativo riguardo alla necessità di introdurre carboidrati complessi a basso/medio indice glicemico, cercando di attribuire a Gdue

un significato nutrizionale/educativo ("per non avere fastidiosi effetti collaterali gastrointestinali meglio evitare sovraccarico di carboidrati ad alto indice glicemico e/o carboidrati semplici!"). Sono stati considerati criteri di esclusione la presenza di distroidismi (sia iper sia ipotiroidismo), malattia renale cronica di stadio 3b, malattie infiammatorie intestinali.

Risultati

Al T6 i pazienti hanno presentato un significativo miglioramento vs il basale dei seguenti parametri antropometrici: peso, CV (rispettivamente 90 ± 4 vs 92 ± 4 kg, p < 0,008, 102 ± 4 vs 100 ± 5 come p < 0,05) (Tab. II). Per quanto riguarda i parametri glicometabolici si è assistito dopo 6 mesi a un significativo miglioramento rispetto al basale di glicemia a digiuno (135 ± 7 vs 148 ± 8 mg/dl p < 0,05), glicemia postprandiale (150 ± 8 vs 190 ± 10 mg/dl p < 0,05) e dell'HbA_{1c} (6,8 ± 0,4 vs 7,3 ± 0,3% p < 0,05) (Tab. III). Per quanto riguarda i parametri lipidici a T6 si è osservata una significativa riduzione rispetto al basale della colesterolemia totale (180 ± 5 vs 198 ± 8 mg/dl p < 0,0009), della colesterolemia HDL (55 ± 3 vs 50 ± 4 mg/dl p < 0,05), della colesterolemia LDL (95 ± 2 vs 105 ± 4 mg/dl p < 0,05) e della trigliceridemia (148 ± 8 vs 167 ± 6 mg/dl p < 0,05) (Tab. IV). Durante il periodo di osservazione è stata registrata una sola ipoglicemia di grado lieve (trattata dal paziente con assunzione di latte) e non è stata osservata nessuna alterazione dei valori né della funzione renale ed epatica

Materiali e metodi

La raccolta dati è stata effettuata presso l'ambulatorio dell'UOS di Diabetologia del PO di Montichiari: si è trattato una osservazione dati aggregati senza presenza di un gruppo di controllo e pertanto inquadrabile in uno studio di *real life*.

I 47 pazienti con le caratteristiche sopraelenchate sono stati monitorati al tempo 0 a 3 (T3) e 6 mesi (T6). In particolare sono stati monitorati a T0, T3 e T6 i seguenti parametri: peso corporeo, *body mass index* (BMI), circonferenza vita (CV), percentuale massa

TABELLA III.

Parametri glucidici della popolazione in trattamento con Gdue.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
HbA _{1c} , %	7,3 ± 0,3	7,2 ± 0,4	6,8 ± 0,4 p < 0,05 vs basale
Glicemia digiuno, mg/dl	148 ± 8	150 ± 6	135 ± 7 p < 0,05 vs basale
Glicemia postprandiale, mg/dl	190 ± 10	160 ± 8	150 ± 8 p < 0,05 vs basale
C peptide basale, ng/ml	3 ± 0,4	3 ± 0,4	2,7 ± 3

Analisi statistica eseguita con ANOVA.

TABELLA IV.*Parametri lipidici/epatici/renali/tiroidei.*

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Colesterolo totale, mg/dl	198 ± 8	-	180 ± 5
Colesterolo HDL, mg/dl	50 ± 4	-	55 ± 3
Colesterolo LDL, mg/dl	105 ± 4	-	95 ± 2
Trigliceridi, mg/dl	167 ± 6	-	148 ± 8
Creatininemia, mg/dl	0,9 ± 0,2	-	1 ± 0,2
Transaminasi GOT/GTP, UI/L	37/40	-	35/41
Tireotropina, mIU/L	2 ± 0,4	-	1,9 ± 0,5

TABELLA V.*Effetti collaterali.*

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Dispepsia	0	1	2
Ipo/ipertiroidismo	0	0	0
Ipoglicemie lievi/moderate	0	0	1 lieve
Ipoglicemie severe	0	0	0
Drop out	-	0	1

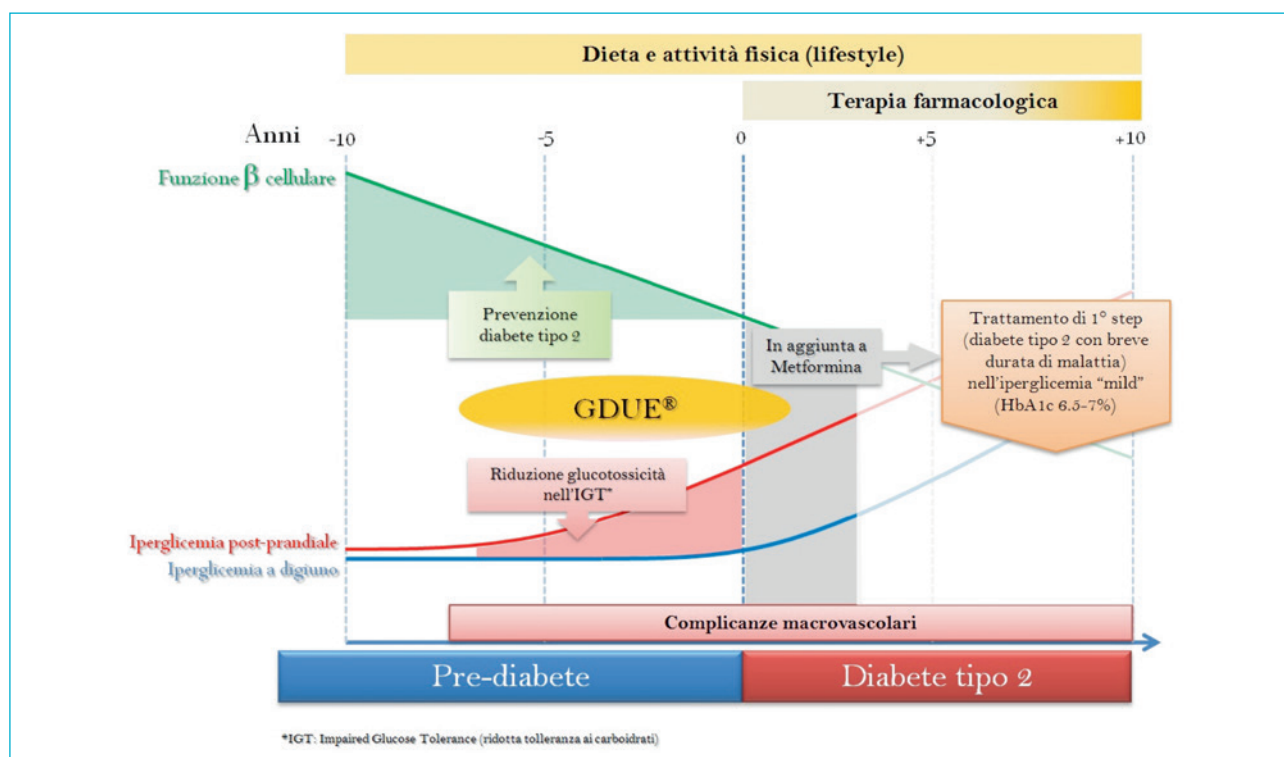
né di quella tiroidea (Tabb. IV, V). Un solo paziente non si è presentato al follow-up per cause non precisate e pertanto è stato considerato *drop-out*.

Conclusioni

I dati aggregati della nostra osservazione clinica consentono di poter affermare che l'aggiunta del nutraceutico Gdue a metformina può rappresentare una valida integrazione alla terapia farmacologica nel paziente diabetico tipo 2 con iperglicemia prevalentemente postprandiale ("iperglicemia mild") e valori di HbA_{1c} non a target (7-7,5%) (Fig. 1). Tale opzione terapeutica risulta in particolare fruibile e realizzabile dal medico di medicina generale (MMG) nel proprio setting di lavoro senza dover ricorrere a farmaci come le sulfoniluree/glinidi che potrebbero esporre il paziente a rischi di ipoglicemia o ad altre opzioni che necessitano di piani terapeutici (attualmente prescrivibili solo dallo specialista diabetologo).

FIGURA 1.

Riassunto dei razionali terapeutici di Gdue negli stadi di pre-diabete (particolarmente di ridotta tolleranza ai carboidrati o IGT) e nel diabete mellito tipo 2, in rapporto alla riduzione dell'iperglicemia postprandiale, della glucotossicità e al possibile ruolo coadiuvante nei pazienti trattati con metformina (da Chilelli e Sartore, 2017) ⁷.



Conflitti di Interessi

Paolo Desenzani, ai sensi dell'articolo 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18 e 19 dell'Accordo Stato-Regione del 19 aprile 2012, dichiara che negli ultimi due anni ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: Sanofi, Novo Nordisk, Lilly, Bruno Farmaceutici, Takeda, Astra Zeneca.

Bibliografia

- ¹ AMD-SID. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito - 2018*.
- ² Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, et al. *Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardio metabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. Sci Rep 2015;5:9238.
- ³ Ceriello A. *Trattare la glicemia post prandiale ad 1 o 2 ore? Media* 2017;17:53-7.
- ⁴ Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- ⁵ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA 2003;290:486-94.
- ⁶ Holman RR, Bethel MA, Chan JC, et al.; ACE Study Group. *Rationale for and design of the acarbose cardiovascular evaluation (ACE) trial*. Am Heart J 2014;168:23-9.e2.
- ⁷ Chilelli NC, Sartore G. *Trattamento dell'iperglicemia Mild nel soggetto prediabetico e nel soggetto con diabete mellito tipo 2 intollerante a metformina: uno nuovo spazio per la nutraceutica*. Media 2017;17:93-7.

Trattamento farmacologico antidepressivo in pazienti con malattie croniche o neoplasie e nelle donne in gravidanza: vecchie e nuove opzioni terapeutiche

Alessandro Cuomo, Andrea Fagiolini

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

video

<https://youtu.be/iIW056lopMc>



Summary. The relationship between depression and physical illness is complex and bidirectional. Physical illness may cause depression, and depression may cause physical illness, directly or indirectly. Depression may also be caused by the medications used to treat the physical illness. Conversely, depression and its treatment may lead to, or exacerbate, a co-occurring physical illness, via biological and/or behavioral mechanisms.

The aim of this paper is to provide information about the most relevant issues pertaining to the relationship between depression and physical illness, with special reference to cardiovascular, hepatorenal, and oncological diseases. We also provide information about the treatment of depression during pregnancy. We advocate the need for an early recognition and treatment of depression in physically ill patients, and vice versa. In the setting of primary care, the diagnosis and treatment of major depression improves quality of life of the affected patients and often improves the outcome of physical illness. Also, an appropriate knowledge of the effects and implications of depressive disorders in patients with physical illness, and of physical illness in patients with depression, often improves treatment outcome and treatment safety and tolerability, for instance by improving adherence and avoiding drug-drug and illness-drug interactions.

Introduzione

Il legame tra malattia cronica e depressione è esteso e complesso, con implicazioni determinanti per la prognosi e per la gestione di tutte le fasi del percorso di cura del paziente, dalla diagnosi, alla scelta, implementazione e follow-up del trattamento¹.

La causalità è solitamente bidirezionale: rispetto alle persone sane, gli individui affetti da una malattia fisica hanno una probabilità più elevata di sviluppare la depressione e le persone affette da depressione hanno una probabilità più elevata di sviluppare malattie fisiche^{2,3}. Le malattie croniche e la depressione possono condividere fattori di rischio e influenzarsi a vicenda. L'attuale punto di riferimento per la diagnosi di depressione è il DSM V⁴, un manuale psichiatrico che può aiutare anche il medico di base a districarsi nella diagnosi delle malattie mentali, fornendo un aiuto per distinguere meglio i sintomi ascrivibili alla malattia fisica da quelli dovuti alla depressione, per quanto alcuni sintomi (ad es. astenia, perdita di peso e disturbi del sonno) possano essere comuni e condivisi da entrambe le malattie.

I pazienti che con una malattia fisica cronica e comorbidità depressiva richiedono di solito una maggior attenzione, ad esempio per la scelta del trattamento farmacologico, sia della depressione che della malattia fisica concomitante, visti i potenziali problemi e interazioni, sia biologiche (ad es. interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche) che comportamentali (ad es. una minore aderenza e capacità/volontà di seguire trattamenti complessi)⁵. In tali pazienti si osserva infatti una frequente dimenticanza o ritardo nell'assunzione del farmaco e sono spesso presenti alterazioni della farmacocinetica (che possono interessare l'assorbimento, metabolismo o la clearance di uno o più dei farmaci che il paziente assume) indotte da un farmaco psicotropo su un farmaco prescritto per la malattia fisica, o viceversa. Sono inoltre possibili interazioni farmacodinamiche (causate da meccanismi di competizione recettoriale, di interferenza col funzionamento fisiologico dell'organo bersaglio o di sovraccarico di una condivisa via metabolica di farmaci in associazione)⁵. Di seguito verranno descritte le principali problematiche e peculiarità del trattamento

farmacologico antidepressivo non solo nelle patologie fisiche croniche più diffuse nella popolazione ma anche durante il complesso periodo della gravidanza.

Depressione nella malattia epatica

Le epatopatie comprendono molteplici disturbi con diversa eziologia, come ad esempio l'epatite (virale, tossica, metabolica, etc.), la steatosi, la cirrosi, etc. La percentuale di pazienti affetti da malattie epatiche che sviluppano depressione va dal 14 al 24% mentre nel 53% dei pazienti si riscontra una sintomatologia depressiva subclinica. La frequenza di depressione, come in molte altre malattie, è più elevata nel sesso femminile^{7,8}. L'uso di farmaci psicotropi in soggetti epatopatici è poco studiato. In generale, si deve comunque considerare sia il rischio di un danno epatico a seguito del trattamento della malattia mentale che un alterato funzionamento/concentrazione dei farmaci psicotropi a causa della malattia epatica⁹. La compromissione della funzionalità epatica ha infatti

un impatto significativo su molti aspetti critici della farmacocinetica: dal metabolismo di primo passaggio e biotrasformazione epatica, all'alterata produzione di proteine plasmatiche che legano i farmaci, alle modificazioni nell'escrezione biliare⁹.

Recenti studi clinici hanno messo in evidenza alcuni punti importanti relativi alla somministrazione di farmaci antidepressivi in pazienti con patologia epatica⁹: la fluvoxamina, la paroxetina, il citalopram e l'escitalopram sono i farmaci antidepressivi con potenziale di epatotossicità relativamente basso; gli inibitori della monoamminossidasi (MAO), gli antidepressivi triciclici, il nefazadone, la duloxetina e il bupropione hanno invece un rischio epatotossico più elevato; litio, gabapentin, sulpiride e amisulpiride non interagiscono significativamente con le attività epatiche.

In generale, è consigliabile prescrivere il minor numero di farmaci possibile, con dosi iniziali relativamente basse, scegliere un farmaco a basso rischio, monitorare settimanalmente gli indici di funzionalità epatica, almeno inizialmente e, se i valori peggiorano dopo l'introduzione di un nuovo farmaco, prendere in considerazione il passaggio a un altro composto. Considerando che l'emivita dei farmaci viene prolungata dalla presenza di insufficienza epatica, è inoltre opportuno usare cautela con farmaci a lunga emivita, soprattutto quando hanno metaboliti attivi (ad es. la fluoxetina) e, ancora di più i farmaci che necessitano di essere metabolizzati per diventare attivi (pro-farmaci) o che comunque hanno metaboliti attivi che sono fondamentali per il funzionamento del farmaco, come la venlafaxina.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Dopo una singola dose di 10 mg di vortioxetina, in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (criteri di Child-Pugh A o B; n = 8 per gruppo) non è stato osservato alcun impatto sui parametri farmacocinetici di vortioxetina, con variazioni dell'area under curve (AUC) inferiori al 10%¹⁴. In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, non sono necessari aggiustamenti di dose e il farmaco appare dunque relativamente sicuro. Vortioxetina non è stata tuttavia studiata in pazienti con grave

insufficienza epatica e deve dunque essere usata con cautela quando si trattino questi pazienti¹⁰.

Vortioxetina è ampiamente metabolizzata nel fegato, principalmente attraverso il processo di ossidazione catalizzata dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9¹⁴. Pertanto, la concentrazione di vortioxetina può essere influenzata da altri medicinali che agiscono su questi isoenzimi in senso inibitorio o accelerante. È invece improbabile un'interazione negativa di vortioxetina su altri farmaci. In studi che hanno valutato la possibilità di interazioni farmacocinetiche di vortioxetina su altri farmaci, non sono state riscontrate attività di inibizione o induzione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5¹⁰. Con dosi multiple di vortioxetina, non sono stati osservati effetti inibitori in volontari sani, sugli enzimi del citocromo P450 CYP2C19 (esempio di metaboliti: omeprazolo, diazepam), CYP3A4/5 (esempio di metaboliti: etinil estradiolo, midazolam), CYP2B6 (esempio di metaboliti: bupropione), CYP2C9 (esempio di metaboliti: tolbutamide, S-warfarina), CYP1A2 (caffèina), or CYP2D6 (esempio di metaboliti: destrometorfano)¹⁰. Questi aspetti rendono dunque vortioxetina più sicura di altri antidepressivi (es. gli SSRI) per quanto riguarda il rischio di interazioni farmacocinetiche con farmaci prescritti per il trattamento delle malattie epatiche che siano metabolizzati attraverso il citocromo P450.

Depressione nella malattia renale

Le malattie croniche renali comprendono una vasta tipologia eziologica: disturbi congeniti, glomerulopatie, diabete, lupus e malattie renali primarie¹¹. La depressione è la condizione psichiatrica più frequente nei nefropatici, con tassi di prevalenza che vanno dal 20 al 25% dei pazienti¹². I disturbi depressivi in pazienti affetti da nefropatia influenzano negativamente l'aderenza al trattamento e aumentano la frequenza di drop-outs (interruzioni del trattamento)¹³. I pazienti con insufficienza renale grave tendono a essere più sensibili agli effetti collaterali di vari farmaci, inclusi quelli psicotropi, con aumentato rischio di sedazione, tos-

sicità anticolinergica (ad es. con ritenzione urinaria, secchezza delle fauci), ipotensione ortostatica e prolungamento dell'intervallo QT. A meno che non siano disponibili informazioni più specifiche, è di solito consigliabile iniziare il trattamento con due terzi del dosaggio raccomandato per i pazienti con funzionalità renale normale¹⁴.

La farmacocinetica degli antidepressivi nella malattia renale cronica può essere alterata in modo non sempre prevedibile¹⁵: la diminuzione della capacità escretoria del rene, calcolata in base alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR), comporta comunque una ridotta escrezione della maggior parte dei farmaci. Si ritiene che gli anziani (> 65 anni) presentino sempre una compromissione renale almeno lieve. È quindi opportuno valutare la possibilità di evitare i farmaci a lunga durata d'azione in quanto la loro dose non può essere facilmente regolata in caso di cambiamento della funzione renale. Esistono farmaci come sertralina e la vortioxetina che non richiedono aggiustamenti nei pazienti nefropatici e che, pertanto, sono solitamente da preferirsi come farmaci di prima linea di trattamento; la venlafaxina, il bupropione, l'amitriptilina, la selegilina e la desvenlafaxina sono invece farmaci che possono ridurre la clearance in presenza di nefropatie; molti farmaci renali e urologici sono metabolizzati dal CYP3A4. Pertanto, gli inibitori di CYP3A4 (ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, inibitori delle proteasi) o gli induttori come carbamazepina, devono essere evitati. I farmaci IMAO e alcuni trattamenti a base di erbe (ad es. iperico) sono solitamente sconsigliati a causa di effetti collaterali cardio-nefrologici¹⁹. Se non indispensabili, sono anche da evitare i farmaci che nefrotossici come il litio o, comunque, farmaci ampiamente eliminati per via renale (ad es. sulpiride, amisulpiride, litio).

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Vortioxetina è escreta come metabolita nelle urine e nelle feci rispettivamente per il 59 e il 26%. Quantità trascurabili di vortioxetina invariata sono escrete nelle urine fino a 48 ore.

Dopo una singola dose di 10 mg di vortioxetina, in pazienti con insufficienza renale

lieve, moderata o grave (n = 8 per gruppo) ha causato un modesto incremento di esposizione (fino al 30%), rispetto ai controlli sani. In pazienti con malattia renale terminale, solo una piccola frazione di vortioxetina è stata persa durante la dialisi dopo una singola dose di vortioxetina (AUC e C_{max} sono stati 13 e 27% inferiori, rispettivamente). Non sono comunque necessari aggiustamenti di dose¹⁰. Come riportato sopra, vortioxetina non ha significative interazioni a livello del metabolismo ossidativo, con altri farmaci eventualmente usati in pazienti con insufficienza renale.

Depressione nella malattia cardiovascolare

Anche le malattie cardiovascolari sono associate ad alti tassi di depressione, con un'elevata prevalenza per la depressione maggiore (MDD), che può interessare fino al 27% dei pazienti cardiopatici cronici¹⁶⁻¹⁷. Nella categoria delle malattie cardiache croniche sono incluse condizioni con diversa eziologia e intensità, tra cui l'angina pectoris, aritmie, patologie ischemiche e congestizie.

Sulla base delle evidenze disponibili¹⁷, l'escitalopram, il citalopram e la sertralina sembrano essere le opzioni di trattamento farmacologico di prima linea per la depressione in pazienti con malattia coronarica; esistono anche dati limitati favorevoli all'uso di paroxetina nell'insufficienza cardiaca congestizia. L'assenza relativa di interazioni col CYP associate a escitalopram, citalopram e sertralina è un vantaggio nei pazienti che assumono altri farmaci. Il citalopram richiede comunque vigilanza in relazione all'intervallo di ripolarizzazione QT e al rischio di aritmia. In generale, è dunque necessario monitorare il paziente tramite ECG durante il trattamento, per escludere un prolungamento dell'intervallo QT che potrebbe indurre bradicardie e aritmie clinicamente significative¹⁸. Pazienti che non possono tollerare o non hanno risposto ad agenti di prima linea potrebbero beneficiare di un trattamento di seconda linea con mirtazapina, bupropione, venlafaxina o duloxetina, con particolare attenzione alla risposta della pressione arteriosa durante il trattamento¹⁹. L'uso di farmaci IMAO e antidepressivi triciclici viene limitato nei

pazienti cardiopatici a causa del loro potenziale effetto anticolinergico determinante ipotensione e al rischio di aritmie che possono portare a un aumento di mortalità.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

L'effetto di vortioxetina 10 mg e 40 mg somministrati una volta al giorno sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e farmaco attivo (moxifloxacin 400 mg), in 340 soggetti di sesso maschile. Nello studio il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% per il QTc era inferiore a 10 ms, la soglia di preoccupazione normativa. La dose orale di 40 mg è sufficiente per valutare l'effetto dell'inibizione metabolica, visto che il dosaggio massimo approvato è 20 mg. L'intervallo QTc non ha superato i 10 ms in alcun momento, dopo dosi multiple di vortioxetina da 10 mg (terapeutico) o 40 mg (sovraterapeutico). Complessivamente, i risultati dello studio indicano dunque che è improbabile che la vortioxetina influenzi la ripolarizzazione cardiaca in soggetti sani²⁰. Come riportato sopra, vortioxetina non ha significative interazioni con altri farmaci a livello del metabolismo ossidativo. Questo aspetto la rende dunque più sicura di altri antidepressivi (ad es. i *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) per quanto riguarda il rischio di interazioni farmacocinetiche con farmaci prescritti per il trattamento delle malattie cardiovascolari che siano metabolizzati attraverso il citocromo P450.

Depressione in pazienti oncologici

Nelle persone affette da cancro, la depressione è associata a scarsa qualità della vita, scarsa adesione al trattamento, prolungata degenza ospedaliera, timore della morte, desiderio di suicidio²¹⁻²². I risultati di studi che hanno valutato sulla sua prevalenza nelle persone con cancro sono eterogenei e hanno segnalato prevalenze che variano dal 10 a più del 25%²²⁻²³. Le persone con pregresso disturbo dell'umore hanno maggiori probabilità di sviluppare MDD dopo la diagnosi di cancro, ma circa la metà dei casi si verificano in pazienti senza una storia di MDD²¹⁻²³. La diagnosi può essere compli-

cata da sintomi che si sovrappongono a quelli causati dal cancro (apatia, astenia, dolore non trattato, ipotiroidismo, affaticabilità, delirium ipoattivo) o dai trattamenti contro il cancro. Il trattamento di MDD in questi pazienti è principalmente costituito da farmaci antidepressivi e/o psicoterapia. Una recente meta-analisi incentrata sugli interventi farmacologici della depressione nei pazienti con cancro, ha riportato che il trattamento con antidepressivi migliora i sintomi depressivi più del placebo²³. Lo studio ha anche rilevato che gli antidepressivi migliorano anche i sintomi depressivi subsindromici. Spesso i farmaci antidepressivi vengono scelti anche per il loro profilo di effetti collaterali (come la sedazione o l'aumento dell'appetito), che può essere desiderabile in alcuni casi. Alcuni degli SSRI (ad es. fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina) e il bupropione possono interferire con il metabolismo dei farmaci comunemente usati in oncologia (come ad esempio tamoxifene), a causa dei loro effetti inibenti sul sistema del citocromo P450 2D6²⁴.

Per ogni scelta è sempre consigliabile valutare il rapporto rischio-beneficio: ad esempio gli SSRI con emivita breve possono comportare il rischio di sindrome da sospensione, gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) hanno un rischio di indurre ipertensione (dose-dipendente), il bupropione può migliorare la stanchezza ma abbassa la soglia epilettogena, la mirtazapina può aiutare la nausea ma indurre sedazione, gli antidepressivi triciclici (TCA) possono aiutare il dolore neuropatico ma determinare stipsi, xerostomia, ritenzione urinaria o esacerbazione di un glaucoma. La limitata letteratura sugli studi clinici generalmente supporta comunque l'uso di antidepressivi standard per il trattamento della depressione da moderata a grave nei pazienti oncologici.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Sebbene i dati disponibili siano ancora limitati e basati su studi condotti su volontari sani, la vortioxetina sembra avere un profilo di interazioni farmacologiche favorevole. Per quel che concerne il potenziale di interazioni farmacocinetiche, non interferisce con l'attività degli enzimi del citocromo P450 e pertanto non modifica i livelli pla-

smatici di farmaci metabolizzati secondo questa via, con un importante vantaggio rispetto ad altri farmaci antidepressivi che hanno attività inibitoria del citocromo P450. La vortioxetina comporta inoltre il vantaggio di una virtuale assenza (o presenza limitata) di effetti collaterali anticolinergici e metabolici, con basso rischio di stipsi, ritenzione urinaria, dislipidemie, aumento di peso o iperglicemia.

Depressione in gravidanza

La gestione della depressione durante la gravidanza è complicata dalla necessità di prendere in considerazione gli effetti dei farmaci antidepressivi sulla madre, sul feto (prevalentemente nei primi tre mesi di gravidanza) e sul neonato, nonché dai potenziali effetti della malattia non trattata sullo sviluppo del feto e del neonato. La sicurezza dei farmaci psicotropi in gravidanza non può essere stabilita chiaramente perché, per ovvie ragioni etiche, non è possibile ottenere evidenze da studi clinici prospettici appositamente disegnati. Le decisioni individuali sulla valutazione dei rischi e benefici associati all'interruzione o al proseguimento del trattamento con un farmaco psicotropo in una paziente in gravidanza si basano pertanto sui database di studi che presentano però molti limiti (ad es. mancato controllo per gli effetti di malattie, fumo, obesità, altri farmaci e altri fattori confondenti) e case reports, che sono noti per essere orientati verso la segnalazione selettiva di esiti avversi.

La classificazione *United States Food and Drugs Administration* (FDA) dei farmaci utilizzabili durante la gravidanza e l'allattamento è risultata inadeguata e nel 2015 la FDA ha pubblicato una nuova regola che rimuove il sistema di classificazione con le lettere (A, B, C, D, X), sostituendolo con riassunti delle evidenze disponibili riguardo ai rischi di esposizione al farmaco durante la gravidanza e l'allattamento (*Pregnancy and Lactation Labeling Rule*, PLRR). Tale regola verrà gradualmente introdotta per i farmaci già in commercio e si applica a tutti i nuovi farmaci.

Gli SSRI sono la classe di farmaci antidepressivi più studiata per quanto riguarda la sicurezza in gravidanza. Ciò nondimeno, persiste il dibattito sul fatto che possa esserci un aumento del rischio di malfor-

mazioni congenite cardiache nei bambini esposti a SSRI nel primo trimestre ed è stato riportato un aumento del rischio di complicanze perinatali, come l'ipertensione polmonare persistente (1,9 per 1.000 nati vivi)²⁵⁻²⁶, la sindrome da astinenza neonatale e la necessità di degenza in unità di terapia intensiva²⁷, ma non sembra essere chiaramente dimostrato un chiaro aumento del rischio di mortalità fetale o mortalità neonatale associato all'uso degli SSRI²⁸⁻²⁹. Gli SSRI possono tuttavia essere associati a un rischio più elevato di sindrome da scarso adattamento neonatale rispetto agli SNRI³⁰. Sono stati inoltre segnalati aumentati livelli di sintomi di ansia nei bambini esposti³¹. Per quanto è stato finora possibile determinare, tra gli antidepressivi comunemente usati in gravidanza, paroxetina e fluoxetina hanno un aumentato rischio di anomalie alla nascita e sono dunque considerati potenziali teratogeni, associati con un lieve aumento delle malformazioni cardiovascolari, inclusi difetti atriali e settali³². Altri studi³³⁻³⁶, tuttavia, non hanno confermato questa associazione. In un database prospettico americano, non sono emerse evidenze chiare di effetti teratogeni per la fluoxetina in oltre 5.000 donne che la stavano assumendo. Le donne esposte ad alte dosi di fluoxetina in gravidanza avevano però un rischio maggiore di partorire un neonato con un basso peso alla nascita³⁷. In generale, emerge dunque l'opportunità di evitare paroxetina e fluoxetina in gravidanza, in particolare nel primo trimestre, a meno che i vantaggi di proseguire il trattamento siano particolarmente elevati.

Non sono stati segnalati significativi effetti teratogeni per il citalopram, la sertralina, la venlafaxina, il nefazodone, il trazodone o la mirtazapina, ma la grandezza dei campioni era sottodimensionata³⁸. I dati sulla duloxetina sono altrettanto scarsi, ma sembrano essere rassicuranti in termini di rischio cardiaco³⁹⁻⁴¹. Inoltre, con l'esposizione a duloxetina il tasso di aborto spontaneo non era significativamente elevato rispetto alla popolazione generale⁴⁰⁻⁴². Il bupropione presenta un rischio teratogeno, in termini di difetti cardiaci, inferiore a quello degli SSRI, sebbene i dati clinici a supporto di questa osservazione siano abbastanza limitati³⁴.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Non ci sono studi adeguati e ben controllati relativi all'uso di vortioxetina in donne in gravidanza. La vortioxetina ha causato ritardi dello sviluppo quando somministrata durante la gravidanza a ratti e conigli a dosi di 15 e 10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 20 mg, rispettivamente. Ritardi dello sviluppo sono stati osservati anche dopo la nascita nei ratti a dosi di 20 volte la *maximum recommended human dose* (MRHD) di vortioxetina somministrata durante la gravidanza e attraverso l'allattamento. Non sono stati osservati effetti teratogeni nei ratti o nei conigli a dosi fino a 77 e 58 volte la MRHD di vortioxetina, rispettivamente, somministrate durante l'organogenesi. L'incidenza di malformazioni nelle gravidanze umane non è dunque stata stabilita per la vortioxetina. Pertanto, anche la vortioxetina, deve essere usata durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto¹⁴.

Conclusioni

La comorbilità tra malattie fisiche e malattie psichiatriche è la regola piuttosto che l'eccezione. Quando coesistono condizioni mentali e fisiche, esiste di solito anche una maggiore compromissione funzionale e un aumentato rischio di una riduzione della durata e della qualità della vita del paziente, nonché di un aumento dei costi per la società. Una maggiore attenzione alla comorbilità psichiatrica nei pazienti con malattie fisiche e alle comorbilità fisiche nei pazienti con malattie mentali può contribuire a migliorare la salute mentale, la salute fisica, l'aderenza al trattamento e l'aspettativa e la qualità di vita. È ormai chiaro che le malattie fisiche possono portare a disturbi mentali e viceversa; è inoltre chiaro che le due condizioni possono condividere fattori di rischio comuni. Modelli che si integrano al fine di garantire la cura per il trattamento di persone con problemi di salute mentale e comorbilità fisiche si sono dimostrati efficaci. Nonostante la loro dimostrata efficacia, questi modelli non sono tuttavia ancora diffusi. Il trattamento più efficace prevede un approccio collaborativo che utilizzi un team multidisciplinare per monitorare le

condizioni mentali in un contesto di assistenza primaria come quello della medicina di base. Il medico di base dovrebbe essere in grado di riconoscere e trattare la maggior parte delle malattie mentali, con un adeguato supporto e consulenza dello psichiatra, al quale dovrebbero essere poi inviati i casi più gravi. I servizi di salute mentale o, quando possibile, lo staff del medico di base dovrebbe poi contribuire a fornire al paziente sia psicoeducazione che un'educazione per la migliore gestione delle malattie fisiche, aiutandolo a partecipare alle decisioni sulle cure, a monitorare i sintomi, ad aderire ai trattamenti suggeriti e partecipare al proprio percorso di cura. La gestione integrata della depressione e delle malattie fisiche, e il riconoscimento delle loro relazioni, rappresentano ancora una sfida per la salute mentale e la medicina di base ma rappresentano anche uno dei punti sui quali esiste una concordanza universale: i medici di base dovrebbero prestare la massima attenzione alla presenza o co-presenza di malattie mentali in generale, e di depressione in particolare, mentre gli psichiatri dovrebbero prestare la massima attenzione alla presenza o co-presenza di malattie fisiche. Una volta fatta una diagnosi, dovrebbero esistere sistemi per le migliori cure o, nei casi più gravi, per il rapido invio allo specialista più competente e adatto alle esigenze del paziente.

Conflitti di Interessi

Per il presente lavoro: contributo incondizionato da Lundbeck.

Altri contributi: Andrea Fagiolini ha ricevuto grants e/o onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Allergan, Angelini, Apsen, Boehringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sonofi Aventis, Sunovion, Vifor. Alessandro Cuomo ha ricevuto onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Angelini, Lundbeck, Otsuka.

Bibliografia

- Bui M, Mufson M, Gitlin D. *Relationships between depression and medical illness*. In: Basky AJ, Silbersweig DA, Boland RJ, eds. *Depression in medical illness*. New York: McGraw-Hill Education 2016, pp. 3-13.
- Alegria M, Jackson JS, Kessler RC, et al. *Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys (CPES), 2001-2003 [United States]*. Ann Arbor, MI: Inter-University Consortium for Political and Social Research 2016-03-23.
- Egede LE. *Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability*. Gen Hosp Psychiatry 2007;29:409-16.
- Kendler KS, Zachar P, Craver C. *What kinds of things are psychiatric disorders?* Psychol Med 2011;41:1143-50.
- Devane CL. *Antidepressant-drug interactions are potentially but rarely clinically significant*. Neuropsychopharmacology 2006;31:1594-1604.
- Gehi A, Haas D, Pipkin S, et al. *Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study*. Arch Intern Med 2005;165:2508-13.
- Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *Hepatic and renal impairment*. In: Taylor DM, Barnes TRE, Young AH, eds. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th ed. Hoboken (NJ): Wiley Blackwell 2018, pp. 635-636.
- Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, et al. *Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. Liver Int 2013;33:1062-70.
- Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. *Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians*. Am J Psychiatry 2014;171:404-15.
- Vortioxetina, brintellix, scheda tecnica. https://farmaci.torinomedica.it/brintellix_5_mg_compresse_rivestite_con_film/#SP11.
- Bargman JM, Skorecki K. *Chronic kidney disease*. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc. 2012.
- Kimmel PL, Cukor D, Cohen S, et al. *Depression in endstage renal disease patients: a critical review*. Adv Chronic Kidney Dis 2007;14:328-34.
- Garcia-Llana H, Remor E, Selgas R. *Adherence to treatment, emotional state and quality of life in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis*. Psicothema 2013;25:79-86.
- Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, et al. *Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP)*. Nephrol Dial Transplant 2012;27:3736-45.
- Vortioxetine prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204447s0071bl.pdf.
- Rudisch B, Nemeroff CB. *Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression*. Biol Psychiatry 2003;54:227-40.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. *Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina*. JAMA 2002;288:701-9.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. *QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications*. Psychosomatics 2013;54:1-13.
- Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. *Bupropion for smokers hospitalized with acute coronary disease*. Am J Med 2006;119:1080-7.
- Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. *Vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study*. Clin Pharmacol Drug Dev 2013;2:298-309. doi: 10.1002/cpdd.51.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, et al. *Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer*. JAMA 2000;284:2907-11.
- Pirl WF. *Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients*. JNCI Monograph 2004;32:32-9.
- Kadan-Lottick NS, Vanderwalker LC, Block SD, et al. *Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: a report from the coping with cancer study*. Cancer 2005;104:2872-81.
- Laoutidis ZG, Mathiak K. *Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry 2013;13:140.
- Kalash GR. *Psychotropic drug metabolism in the cancer patient: clinical aspects of management of potential drug interactions*. Psychoncology 1998;7:307-20.
- Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. *Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2014;348:f6932.
- Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. *Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. JAMA 2015;313:2142-51.
- Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. *Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data*. Am J Psychiatry 2015;172:1224-32.
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, et al. *SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality*. Am J Psychiatry 2013;170:299-304.
- Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality*. JAMA 2013;309:48-54.
- Kieviet N, Hoppenbrouwers C, Dolman KM, et al. *Risk factors for poor neonatal adaptation*

- after exposure to antidepressants in utero. *Acta Paediatr* 2015;104:384-91.
- ³² Brandlistuen RE, Ystrom E, Eberhard-Gran M, et al. *Behavioural effects of fetal antidepressant exposure in a Norwegian cohort of discordant siblings*. *Int J Epidemiol* 2015;44:1397-1407.
- ³³ Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, et al; National Birth Defects Prevention Study. *Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports*. *BMJ* 2015;351:h3190.
- ³⁴ Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. *The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:403-13.
- ³⁵ Wichman CL, Moore KM, Lang TR, et al. *Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy*. *Mayo Clin Proc* 2009;84:23-7.
- ³⁶ Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. *Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects*. *N Engl J Med* 2014 370:2397-407.
- ³⁷ Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design*. *BMJ* 2015;350:h1798.
- ³⁸ Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, et al. *Placental passage of antidepressant medications*. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6.
- ³⁹ Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. *Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study*. *Can J Psychiatry* 2009;54:242-6.
- ⁴⁰ Einarson A, Smart K, Vial T, et al. *Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report*. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1471.
- ⁴¹ Hoog SL, Cheng Y, Elpers J, et al. *Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings*. *Int J Med Sci* 2013;10:413-9.
- ⁴² Andrade C. *The safety of duloxetine during pregnancy and lactation*. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e1423-7.
- ⁴³ Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, et al. *Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion: a population-based study*. *PLoS One* 2013;8:e72095.