



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



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/pacinimedica
www.pacinimedica.it

Editoriale

C. Cricelli..... 3

Come cambia la Rivista..... 5

Dibattito Politica Sanitaria

La tempesta perfetta. Il possibile naufragio del Servizio Sanitario Nazionale: come evitarlo?

W. Ricciardi, V. Atella, C. Cricelli, F. Serra..... 6

Ricerca

Prevalence of four Lysosomal Storage Diseases in primary care in Italy

F. Carubbi, F. Nascimbeni, M. Levi, S. Pecchioli, C. Cricelli, F. Lapi..... 27

Dibattito Scientifico Professionale

Un moderno *Core Curriculum* per la formazione post laurea in Medicina Generale

S. Celotto 31

Prescrivere

Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2: le incretine e i SGLT2 inhibitors.

Tutte le informazioni utili per il medico di medicina generale

Prima parte

G. Medea, U. Valentini 45

Medicina Pratica

L'esame obiettivo cardiotoracico simulato

A. Zaninelli, D. Parretti..... 52

Il Parere dello Specialista

I probiotici nelle patologie gastrointestinali: acquisizioni e limiti

G. Delle Fave, C. Pagnini..... 54

Disturbo depressivo maggiore e sintomi somatici

A. Cuomo, A. Fagiolini **video** 59

La pelle: una barriera reattiva

L. Naldi..... 65

Inserto Speciale

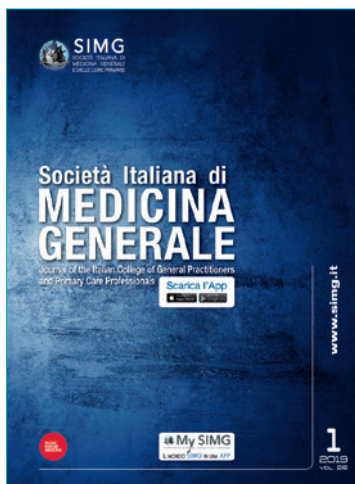
HS-Newsletter

**Rivista Società Italiana
di Medicina Generale**

Scarica l'App



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Giugno 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.pacinimedica.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/pubblicazioni/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 tempesta perfetta” è una pubblicazione – di cui riportiamo il primo capitolo – nata in una fase della nostra vita politica e sanitaria in cui emerse con forza la consapevolezza di quanto fragili siano i sistemi di sicurezza sociale, solidi nell’impianto ma sottoposti a tensioni, organizzative ed economiche, conseguenza di crisi sia del sistema Italia che di grandi e inattese (???) crisi internazionali.

Le grandi crisi finanziarie ed economiche degli ultimi 11 anni hanno avuto impatti di grandissimo livello sui sistemi sanitari di tutti Paesi.

Un’analisi dei vari parametri di valutazione analizzati e pesati è riportata nell’articolo di Johan P. Mackenbach et al. (*Trends in health inequalities in 27 European countries*, Proceedings of the National Academy of Sciences (2018). doi: 10.1073/pnas.1800028115) di cui consigliamo la lettura.

“La tempesta perfetta” non fu pensato come libro pessimistico. Al contrario gli Autori intendevano suscitare la consapevolezza di come le carenze e i ritardi accumulati all’interno delle varie “stazioni” del sistema sanitario e sociale del Paese possano catastroficamente sommarsi fino a raggiungere tutti insieme una tale massa critica da metterne al rischio l’esistenza stessa.

Non intendiamo trasformare con questo la rivista in una pubblicazione accademica. Al contrario la costruzione di una cultura che trascenda l’esame dei problemi della professione circoscritti alle contingenti difficoltà del quotidiano, aiuta a sviluppare una consapevolezza di come problemi anche modesti siano spiegabili e interpretabili solo alla luce della loro complessità e integrazione.

Poche altre professioni e discipline come la nostra percepiscono acutamente e in tempo reale i sottili e spesso impercettibili cambiamenti del tessuto sociale e del vissuto sanitario e sociale delle persone e delle comunità.

È illuminante un articolo che io trovo straordinario, pubblicato questa settimana su JAMA Open (*Association Between Life Purpose and Mortality Among US Adults Older Than 50 Years*, Aliya Alimujiang, Ashley Wiensch, et al.).

La ricerca indaga la correlazione tra “avere uno scopo/i nella vita” e lo stato di salute/mortalità nella popolazione americana sopra i 50 anni negli USA. Come possiamo immaginare le condizioni covariate sono molto numerose e includono tutte quelle classicamente immaginabili: caratteristiche sociodemografiche, fattori sociali, scolarità, alimentazione, censo, etnia, dipendenze, abuso di sostanze, stato di salute, peso, attività fisica ecc.

In pratica ai partecipanti veniva somministrato un Questionario di 7-item (*Questionnaire from the modified Ryff and Keyes Scales of Psychological Well-being evaluation using a Likert scale ranging from 1 to 6, with higher scores indicating greater purpose in life; for all-cause and cause specific mortality analyses, 5 categories of life purpose scores were used*) attraverso il quale si è cercato di definire convenzionalmente il livello di motivazione soggettiva del proprio “scopo di vivere”.

Pare che a maggiori motivazioni “di vita ed esistenziali” associate a maggiore scolarità e stato socio-economico, corrisponda minore mortalità soprattutto cardiovascolare. Verrebbe di commentare che si tratta della scoperta dell’acqua calda. Invece non è così: la medicina scientifica si differenzia dalle opinioni e dalle percezioni proprio per l’impiego di un metodo rigoroso.

Le ragioni di questo sono ovviamente aperte ma ci riportano indietro alla “tempesta perfetta” e alla complessità dei fattori che possono influenzare la salute delle persone e la loro vita.

Una Rivista indicizzata?

Pubblichiamo per la prima volta un articolo originale prodotto all’interno della Ricerca di Health Search, redatto in lingua inglese.

Tra i nostri obiettivi c’è quello di avere nel prossimo futuro più canali editoriali, uno dei quali deve prevedere l’indicizzazione della nostra Rivista. Per tale motivo lanciamo la proposta a ricercatori di più discipline e specialità di pubblicare sui canali mediatici di SIMG, ricordando che solo la produzione di più alto livello potrà superare il vaglio dei Referee.

Tuttavia anche la ricerca di base della Medicina Generale deve continuare a crescere trovando nelle nostre Riviste spazio crescente.

Prescrivere e curare

La conoscenza dei farmaci soprattutto di quelli INNOVATIVI (sic!!) è fondamentale per la buona cura delle persone.

Come molti sanno i farmaci sottoposti a piano terapeutico non vengono in genere presentati ai medici di famiglia malgrado siano prescritti ai loro pazienti e malgrado la legge non consenta l’ignoranza della cura prescritta.

Nell'indolenza delle istituzioni in questa sezione noi iniziamo l'informazione sui farmaci. Continuo a sostenere che la professione medica debba farsi carico anche delle inefficienze del sistema e della sua ignavia.

Il Core Curriculum della Formazione Specifica in Medicina Generale

Cosa e come insegnare nel Corso Triennale è materia oggetto di discussione e controversie. Alcuni anni fa una Commissione Ministeriale ha definito un documento che pubblichiamo integralmente.

Oggi sono in corso alcune iniziative per disegnare un *Core Curriculum* aggiornato. Stefano Celotto ne disegna un profilo iniziale.

La SIMG ha dato incarico a un gruppo di lavoro di elaborare una proposta, sulla quale apriremo un dibattito nella professione. Ne abbiamo parlato al Convegno dei Quadri della FIMMG trovando ampio consenso.

È evidente che la formazione preliminare all'accesso alla professione non possa prescindere da una valutazione e da un esame realistico delle opportunità e degli sviluppi oggi realisticamente possibili.

Né peraltro possiamo prescindere dal superare le ristrettezze delle prospettive presenti omettendo di comprendere nel *Core Curriculum* tutte le prospettive, i miglioramenti e gli avanzamenti che la professione può esprimere al di là dell'arretratezza del Sistema Sanitario.

Continuo a sostenere che la professione medica esprima valori e tensioni morali superiori a quelle espresse sinora dal Sistema e dalla Politica Sanitaria di questo Paese.

Partecipate, collaborate, scrivete

Questa non è una Società di élite e questa non è una Rivista per pochi eletti a meno che non si confonda il nostro orgoglio con altezzosità.

Chiunque, iscritto o meno alla SIMG può esprimere il suo pensiero, la sua ricerca le sue considerazioni e trovare spazio nelle nostre pubblicazioni.

Siamo una Società moderna, laica, curiosa, aperta, inclusiva.

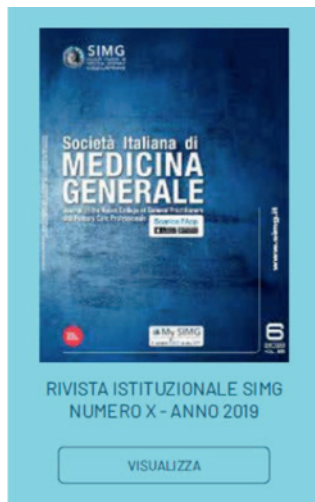
Per favore partecipate.

Come cambia la RIVISTA

Il Progetto



La Rivista 4.0

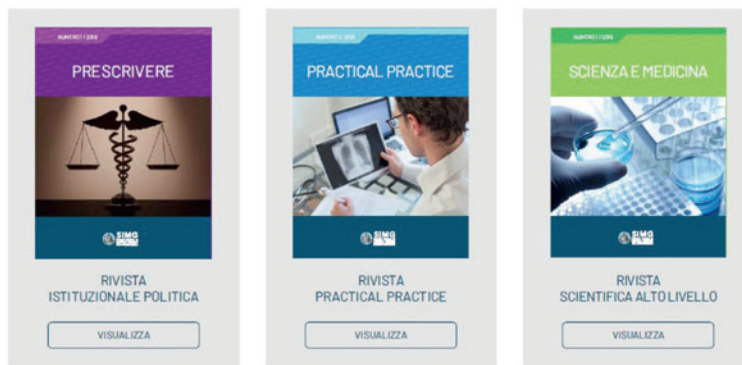


Le Aree Tematiche



Contenuti Online

ALTRE RIVISTE



SIMG Learning Center



Area Congressuale



La tempesta perfetta Il possibile naufragio del Servizio Sanitario Nazionale: come evitarlo?

Walter Ricciardi, Vincenzo Atella, Claudio Cricelli, Federico Serra

Per gentile concessione degli autori pubblichiamo il primo capitolo del libro

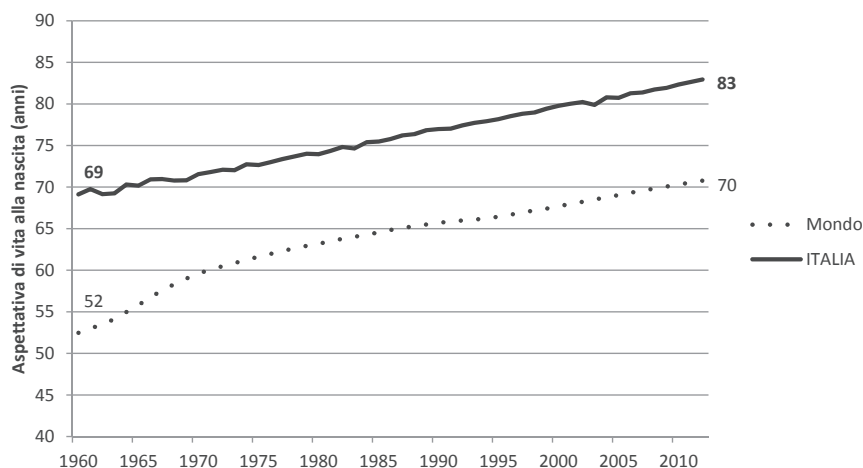
...ma ora all'orizzonte si profila una tempesta perfetta

L'invecchiamento della popolazione, l'aumento delle patologie e dei bisogni e la contemporanea diminuzione delle risorse.

1. La lista dei passeggeri

Negli ultimi 20 anni, a livello mondiale, abbiamo assistito a due fenomeni contrapposti. Da un lato il sorprendente aumento dell'aspettativa di vita della popolazione (circa un anno in più ogni 4 anni, graf. 1), e dall'altro l'aumento della prevalenza delle malattie croniche che si sono diffuse su scala globale, raffigurandosi in alcuni Paesi e per alcune patologie (ad es. il diabete) come vere e proprie epidemie. La diretta conseguenza di tali fenomeni è quella di una popolazione più longeva, ma al tempo stesso più malata e bisognosa di cure.

Grafico 1 - *Aspettativa di vita alla nascita in Italia e nel mondo dal 1960 al 2012*

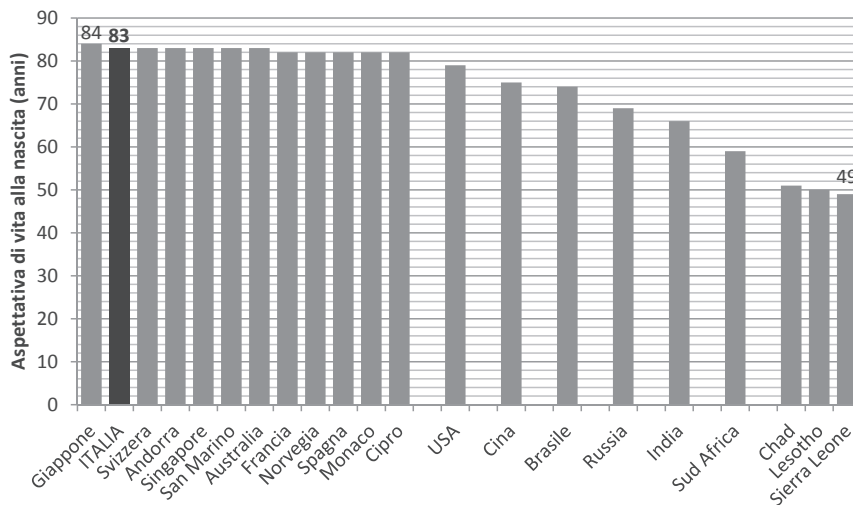


Nota: sono evidenziati i valori del 1960 e del 2012.

Fonte: World Bank (2014). Disponibile online: <http://data.worldbank.org/> - Ultimo accesso 12/8/2014.

L'Italia non solo non fa eccezione, ma è tra i Paesi al mondo più interessati da questi fenomeni. In Italia, infatti, possiamo vantare un'aspettativa di vita alla nascita pari a 83 anni (graf. 2) e gli italiani che raggiungono il sessantesimo anno d'età possono contare di vivere mediamente altri 25 anni (graf. 3). Al mondo, solo il Giappone presenta un'aspettativa di vita alla nascita superiore alla nostra.

Grafico 2 - *Aspettativa di vita alla nascita in Italia ed in altri Paesi a confronto nel 2012*

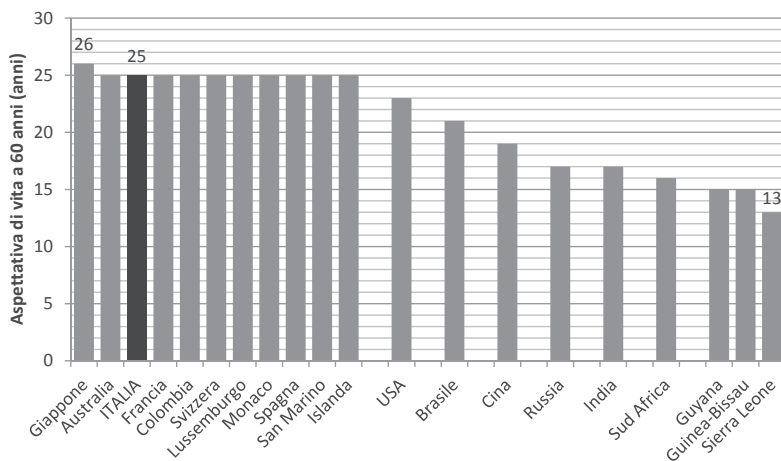


Nota: sono riportati i Paesi con l'aspettativa di vita più elevata, gli Stati Uniti, le economie emergenti ed i Paesi con l'aspettativa di vita più bassa. Sono evidenziati i valori più estremi ed il dato nazionale.

Fonte: OMS (2014). Disponibile online: <http://apps.who.int/gho/data/> - Ultimo accesso 18/6/2014.

Naturalmente, l'aumento dell'aspettativa di vita comporta un aumento della popolazione anziana. Negli ultimi 60 anni in Italia il numero di residenti di età pari o superiore ai 65 anni è aumentato di oltre 30 volte. Per il 2015 sono previsti oltre 13 milioni di over 65 (graf. 4) e le previsioni demografiche dell'ISTAT ci dicono che nel 2030 ci saranno più di 16 milioni di over 65.

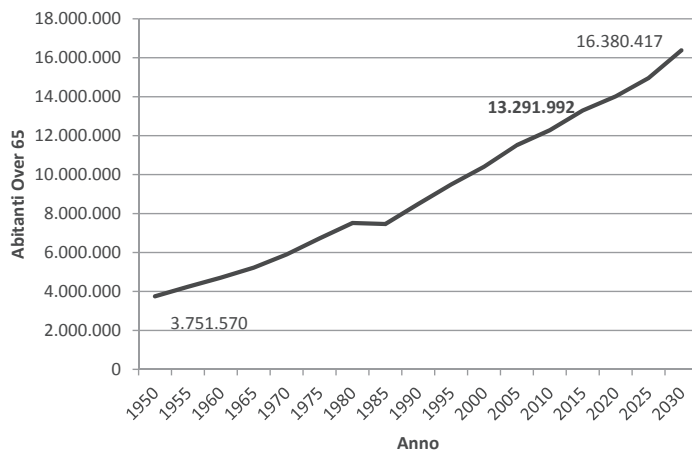
Grafico 3 - *Aspettativa di vita a 60 anni d'età in Italia ed in altri Paesi a confronto nel 2012*



Nota: sono riportati i Paesi con l'aspettativa di vita più elevata, gli Stati Uniti, le economie emergenti ed i Paesi con l'aspettativa di vita più bassa. Sono evidenziati i valori più estremi ed il dato nazionale.

Fonte: OMS (2014). Disponibile online: <http://apps.who.int/gho/data/> - Ultimo accesso 18/6/2014.

Grafico 4 - *Popolazione italiana over 65 dal 1950 al 2030 (proiezioni)*

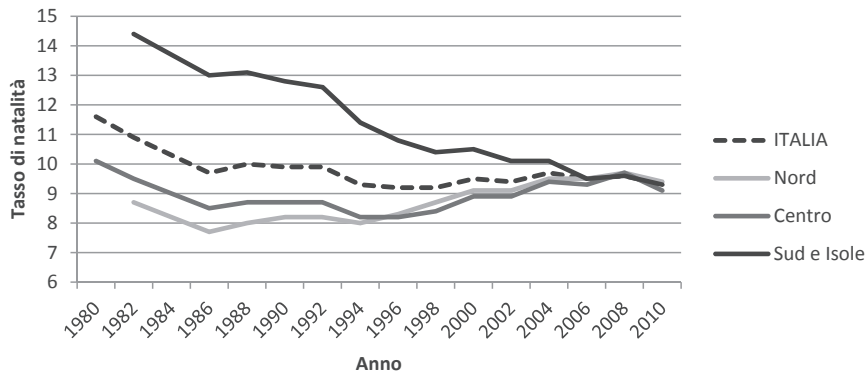


Nota: in grassetto è evidenziato il valore atteso per il 2015. Sono inoltre evidenziati i valori del 1950 ed il valore atteso per il 2030.

Fonte: Nazioni Unite (2014). Disponibile online: <http://data.un.org/> - Ultimo accesso 16/6/2014.

Inoltre, a tale aumento della popolazione anziana non è corrisposto un pari aumento della popolazione giovane, avendo sofferto negli anni una progressiva riduzione delle nascite, che ha interessato in modo particolare le Regioni del Sud, un tempo ad alto tasso di natalità (graf. 5). Gli ultimi dati ISTAT stimano che nel 2013 ci saranno iscritti in anagrafe per nascita poco meno di 515.000 bambini, circa 64.000 in meno in cinque anni, ed inferiori di 12.000 unità al minimo storico delle nascite del 1995. Il bilancio sarebbe ancor più drammatico se non vi fossero le nascite dei nuovi immigrati.

Grafico 5 - Tasso di natalità in Italia dal 1980 al 2010

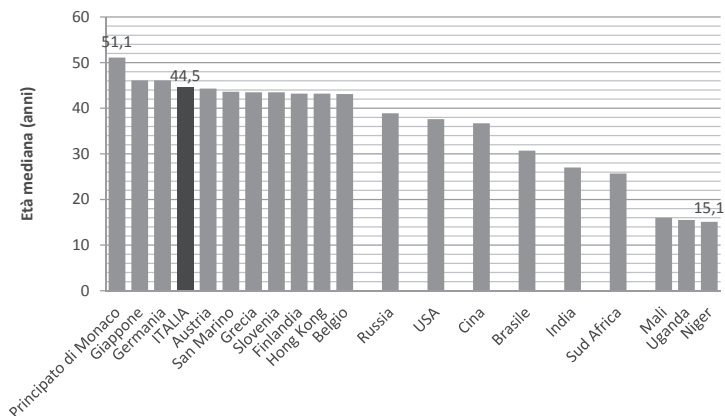


Nota: il tasso di natalità si calcola come numero annuo di nascite ogni 1.000 abitanti.

Fonte: Health for All - Italia (2013). Disponibile online: <http://www.istat.it/it/archivio/14562> - Ultimo accesso 3/6/2014.

In Italia, quindi, non solo gli anziani aumentano, ma aumenta pure il loro peso sulla società: oggi in Italia metà della popolazione ha un'età superiore a 44,5 anni (età mediana, graf. 6), e quando questi quarantenni invecchieranno troveranno pochi giovani a sostenerli (graf. 7).

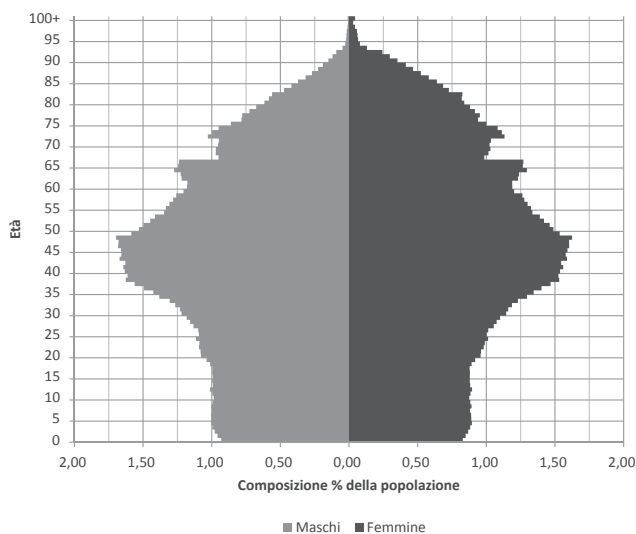
Grafico 6 - Età mediana in Italia ed in altri Paesi a confronto nel 2014



Nota: sono riportati i Paesi con l'età mediana più elevata, gli Stati Uniti, le economie emergenti ed i Paesi con l'età mediana più bassa. Sono evidenziati i valori più estremi ed il dato nazionale.

Fonte: USA Central Intelligence Agency (2014). Disponibile online: www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook - Ultimo accesso 17/6/2014.

Grafico 7 - Distribuzione della popolazione italiana per età (Piramide delle età)

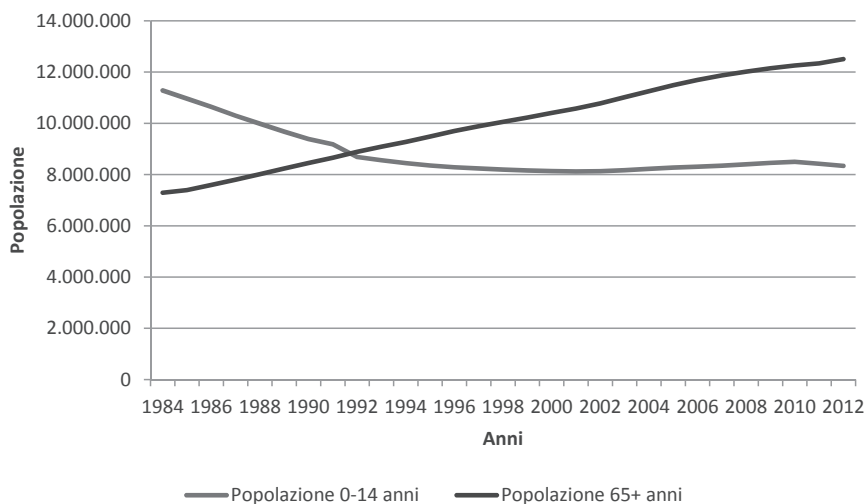


Nota: distribuzione elaborata sul numero di residenti nell'anno 2013: 59.685.227 abitanti.

Fonte: ISTAT (2014). Disponibile online: <http://demo.istat.it/> - Ultimo accesso 16/6/2014.

Il problema del ricambio generazionale (*replacement rate*) è spiegato meglio guardando il grafico 8. Negli anni abbiamo osservato in Italia un'inversione del rapporto tra numero di giovani (rappresentati dai residenti di età pari o inferiore ai 14 anni) ed anziani (rappresentati dai residenti di età pari o superiore ai 65 anni). Tale inversione è avvenuta per la precisione nel 1992 e da allora la forbice tra popolazione anziana e giovane si è continuamente allargata. Questo fenomeno ha interessato molti Paesi nel mondo, ma non c'è dubbio che in Italia l'aumento della proporzione di anziani sul totale dei residenti sia particolarmente marcato (graf. 9).

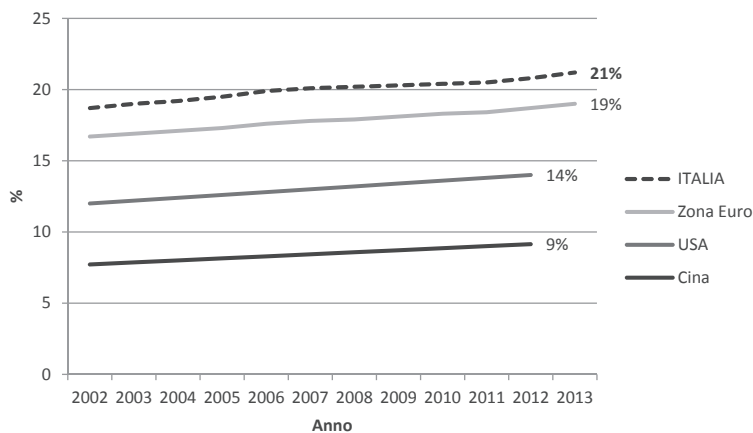
Grafico 8 - Popolazione con 65 anni di età o più e popolazione di età pari o inferiore a 14 anni in Italia. Anni 1984-2012



Fonte: Health for All - Italia (2013). Disponibile online: <http://www.istat.it/it/archivio/14562> - Ultimo accesso 3/6/2014.

Solo i residenti stranieri sono in grado di dare un significativo contributo al mantenimento della popolazione giovane, pur senza riuscire a compensare l'invecchiamento globale del Paese: circa l'80% degli stranieri ha un'età inferiore ai 45 anni, mentre il 93% di essi ha un'età inferiore ai 55 anni (ISTAT, disponibili su <http://www.istat.it/it/archivio/stranieri> - Ultimo accesso 12/8/2014). Senza l'arrivo di cittadini stranieri, negli ultimi vent'anni la popolazione italiana sarebbe diminuita di circa un milione di abitanti (graf. 10).

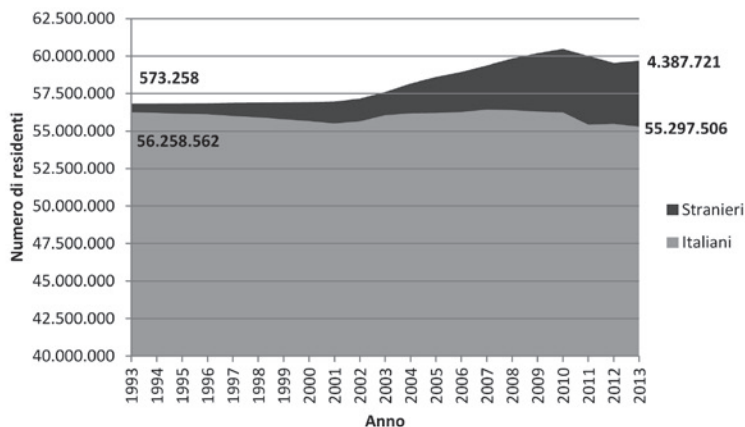
Grafico 9 - *Proporzione (%) di soggetti over 65 in Italia e diverse aree di riferimento dal 2002 al 2013*



Nota: sono evidenziati i dati più recenti disponibili.

Fonte: Eurostat (2014). Disponibile online: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/> - Ultimo accesso 16/6/2014; World Bank (2014). Disponibile online: <http://data.worldbank.org/> - Ultimo accesso 16/6/2014.

Grafico 10 - *Popolazione italiana. Numero di italiani e stranieri residenti in Italia, anni 1993-2013*



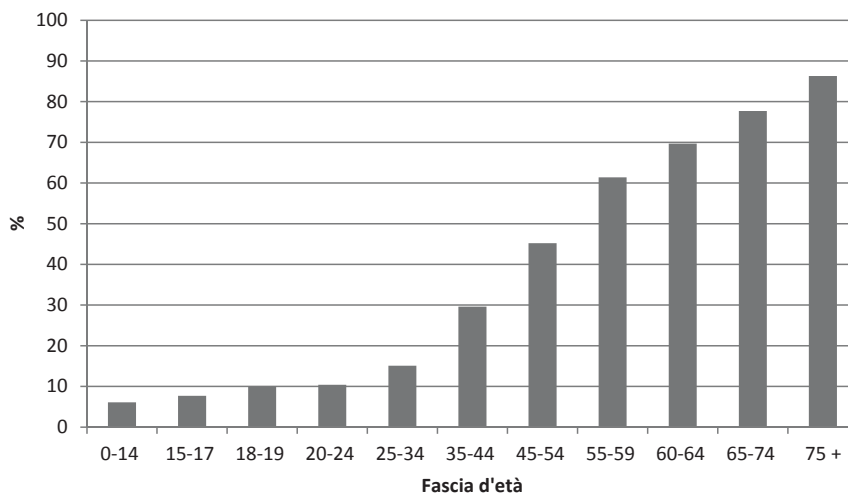
Nota: sono evidenziati i valori degli anni 1993 e 2013. Da notare la diminuzione del numero di italiani residenti negli ultimi 20 anni, compensata solo dall'aumento di cittadini stranieri. Totale residenti in Italia 1993: 56.831.820; Totale residenti in Italia 2013: 59.685.227.

Fonte: Health for All - Italia (2013). Disponibile online: <http://www.istat.it/it/archivio/14562> - Ultimo accesso 3/6/2014.

2. Le condizioni di salute degli italiani

Come si ripercuote questo invecchiamento della popolazione sulla salute degli italiani? Com'è noto, i soggetti più anziani sono a maggior rischio di essere affetti da almeno una malattia cronica, come il diabete, le patologie cardiovascolari, i problemi osteoarticolari, le demenze e diversi tumori (graf. 11). Quindi, l'invecchiamento degli italiani avrà come effetto finale un aumento della proporzione di soggetti affetti da patologie croniche e da comorbidità. Infatti, negli ultimi 20 anni la proporzione di italiani affetti da almeno una malattia cronica è aumentata dal 35,1 al 37,9%, mentre la proporzione di soggetti affetti da almeno due malattie croniche è aumentata dal 17,7 al 20% (graf. 12). In valori assoluti questo significa un incremento di circa 2,7 milioni di pazienti con almeno una malattia cronica, di cui circa 2 milioni con almeno due patologie croniche. Tutto questo, come vedremo più avanti, ha determinato anche un grosso aumento dei livelli di disabilità.

Grafico 11 - *Proporzione (percentuale) di soggetti affetti da almeno una malattia cronica in Italia nel 2013. Distribuzione per fasce d'età*

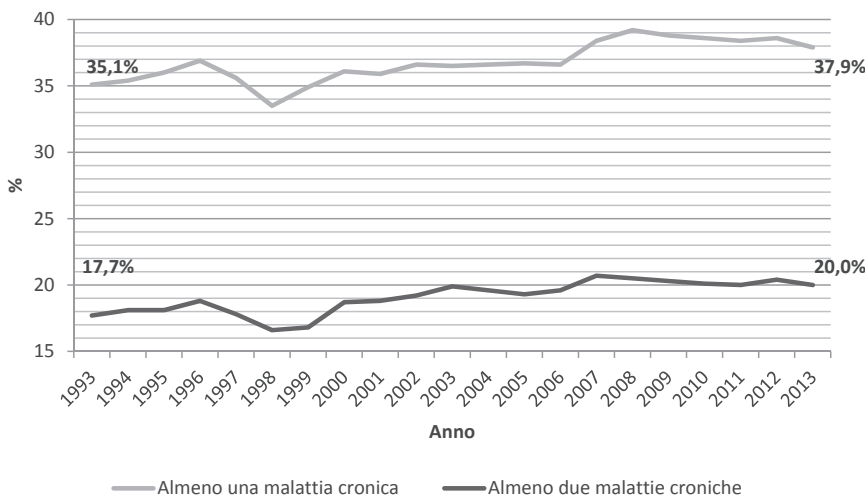


Fonte: ISTAT (2014). Disponibile online: <http://dati.istat.it/> - Ultimo accesso 18/6/2014.

...MA ORA ALL'ORIZZONTE SI PROFILA UNA TEMPESTA PERFETTA

19

Grafico 12 - Presenza di malattie croniche in Italia. Proporzioni (percentuale) di soggetti affetti da almeno una o due malattie croniche negli anni 1993-2013



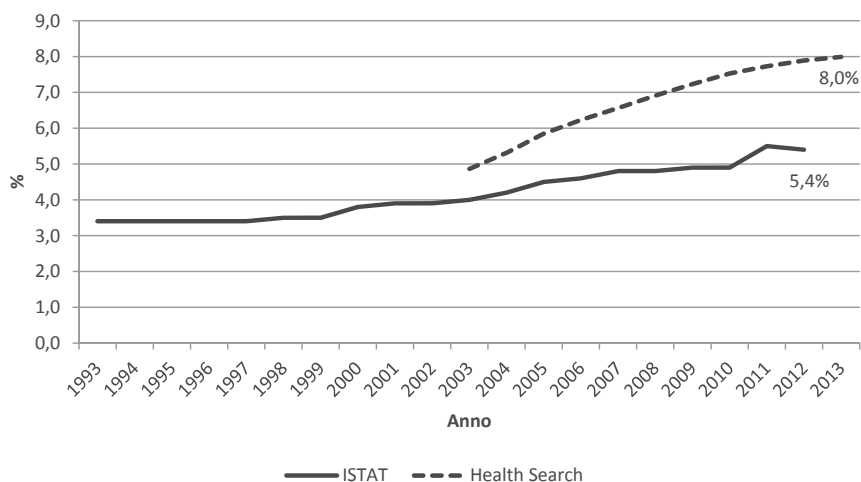
Fonte: ISTAT (2014). Disponibile online: <http://dati.istat.it/> - Ultimo accesso 18/6/2014.

Oggi quindi, più che ieri, ci si ammala (e si muore) prevalentemente per patologie legate all'invecchiamento. Anche se la prevenzione ed i progressi di tipo diagnostico-terapeutico possono rallentare l'insorgenza o migliorare il decorso di molte malattie, la proporzione di soggetti affetti da tutte le più importanti patologie croniche è invariabilmente in aumento¹. Negli ultimi 20 anni abbiamo visto aumentare

¹ I grafici 13-16 sono stati costruiti per rappresentare, per una data patologia, le informazioni derivanti da due diverse, ma ugualmente importanti, fonti informative, variamente impiegate nel corso di tutto il testo: l'indagine "Aspetti della vita quotidiana", realizzata annualmente dall'ISTAT e le informazioni provenienti dal database "Health Search", gestito dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). Poiché le finalità e le modalità di raccolta dati di ISTAT e SIMG sono differenti, la prevalenza dei fenomeni indagati assume inevitabilmente proporzioni non immediatamente comparabili (sono in corso da diversi anni studi esplicitamente finalizzati a permettere un ottimale confronto tra le due basi dati): il dato ISTAT si riferisce a patologie autodichiarate in un'indagine campionaria rappresentativa della popolazione italiana (basata ogni anno su circa 20.000 famiglie campione intervistate, per un totale di circa 50.000 individui), mentre il dato di Health Search fa riferimento alle patologie diagnosticate dai Medici di Medicina Generale (MMG) che aderiscono alla SIMG. Il database Health Search, nato nel 1998 come unità di ricerca della SIMG, raccoglie oggi i dati generati dall'attività routinaria di più di 900 MMG ricercatori, che impiegano per la registrazione e la gestione dei dati clinici un personal computer con un software dedicato. Pertanto,

i soggetti diabetici, i soggetti affetti da ipertensione arteriosa e malattie del cuore, i soggetti affetti da malattie respiratorie croniche ed i soggetti affetti da patologie osteoarticolari, in particolare osteoporosi (graff. 13-16).

Grafico 13 - *Proporzione (percentuale) di soggetti affetti da diabete in Italia (secondo ISTAT ed Health Search). Anni 1993-2013*

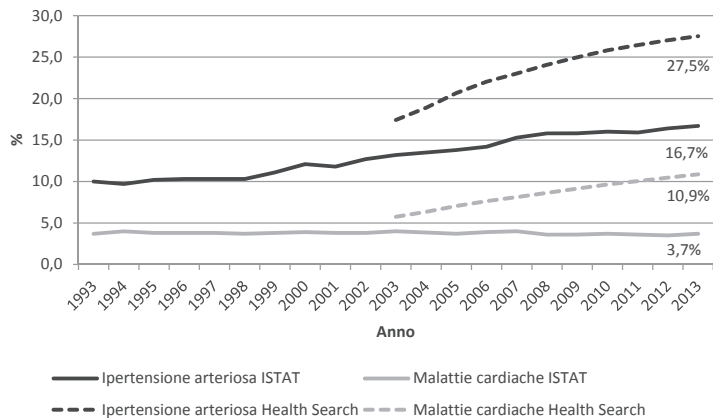


Nota: sono evidenziati i valori più recenti. I dati provenienti dal database di Health Search (disponibili a partire dal 2003) si riferiscono alla sola popolazione maggiorenne.

Fonte: ISTAT (2014). Disponibile online: <http://dati.istat.it/> - Ultimo accesso 18/6/2014; Health Search (2014) - Estrazione dati effettuata il 1 agosto 2014.

sebbene in virtù dei criteri di selezione dei medici ricercatori di Health Search, la popolazione rappresentata nel loro database abbia una distribuzione per sesso e fasce di età sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione generale italiana in età adulta, i dati di seguito graficati non devono essere interpretati in comparazione diretta, ma come la lettura da due diversi punti di vista dello stesso fenomeno: l'autopercezione del cittadino, riferibile all'intera popolazione italiana, per quanto riguarda l'ISTAT, e le patologie diagnosticate dai MMG ai propri assistiti per quanto riguarda Health Search.

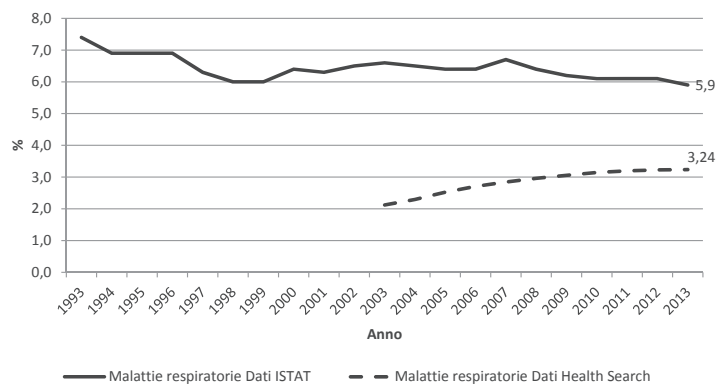
Grafico 14 - *Proporzione (%) di soggetti affetti da ipertensione arteriosa e malattie cardiache (angina pectoris, infarto del miocardio, aritmie, scompenso o altre malattie del cuore) in Italia secondo ISTAT ed Health Search. Anni 1993-2013*



Nota: sono evidenziati i valori registrati nel 2013. I dati provenienti dal database di Health Search (disponibili a partire dal 2003) si riferiscono alla sola popolazione maggiorenne.

Fonte: ISTAT (2014). Disponibile online: <http://dati.istat.it/> - Ultimo accesso 18/6/2014; Health Search (2014) - Estrazione dati effettuata il 1 agosto 2014.

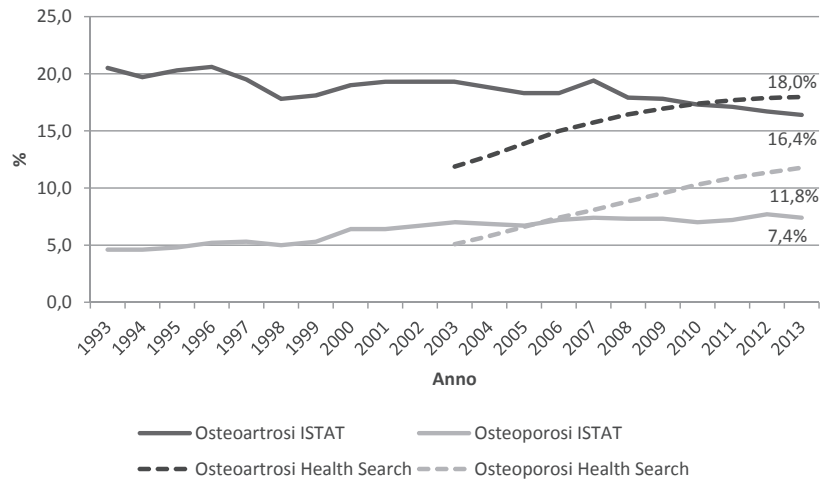
Grafico 15 - *Proporzione (%) di soggetti maggiorenni affetti da malattie respiratorie croniche (bronchite cronica, enfisema polmonare, insufficienza respiratoria ed asma bronchiale) in Italia. Anni 1993-2013*



Nota: è evidenziato il valore registrato nel 2013.

Fonte: Health Search (2014) - Estrazione dati effettuata il 1 agosto 2014.

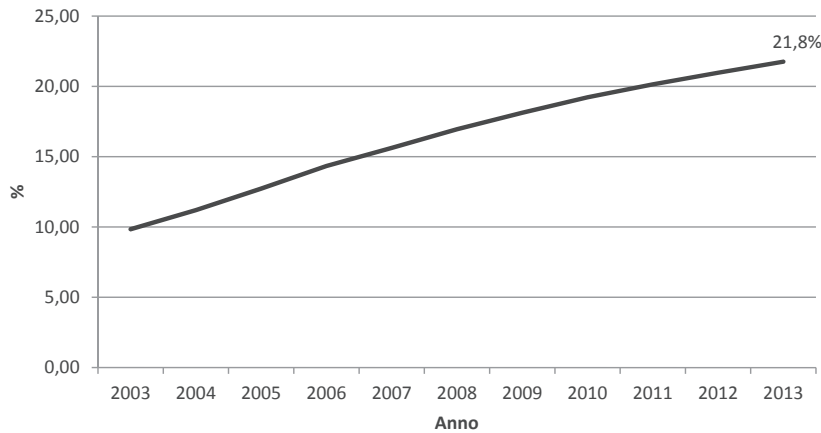
Grafico 16 - *Proporzione (%) di soggetti affetti da osteoartrosi ed osteoporosi in Italia secondo ISTAT ed Health Search. Anni 1993-2013*



Nota: sono evidenziati i valori registrati nel 2013. I dati provenienti dal database di Health Search (disponibili a partire dal 2003) si riferiscono alla sola popolazione maggiorenne.

Fonte: ISTAT (2014). Disponibile online: <http://dati.istat.it/> - Ultimo accesso 18/6/2014; Health Search (2014) - Estrazione dati effettuata il 1 agosto 2014.

Grafico 17 - *Proporzione (percentuale) di soggetti maggiorenni affetti da malattia psichiatrica (nevrosi, psicosi o depressione) in Italia. Anni 1993-2013*



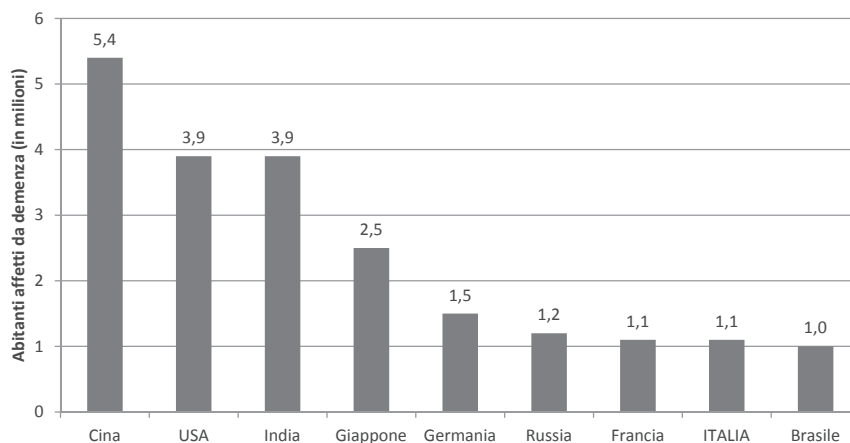
Nota: è evidenziato il valore registrato nel 2013.

Fonte: Health Search (2014) - Estrazione dati effettuata il 1 agosto 2014.

Inoltre, negli ultimi anni sono aumentati i pazienti a cui sia stata diagnosticata una malattia mentale (nevrosi, psicosi o depressione), complici forse anche la maggior sensibilità al tema e la crisi economica (graf. 17). Come è ben noto, il benessere complessivo degli individui è determinato dall'armonia tra la salute fisica e quella mentale: è logico quindi aspettarsi che il peggioramento di entrambe le dimensioni di salute potrebbe portarci, in un futuro non troppo lontano, a dover affrontare una domanda di salute senza precedenti da parte della popolazione.

D'altra parte, in Italia uno dei più seri problemi legati all'invecchiamento è il numero di soggetti affetti da demenza (sia essa demenza senile, malattia di Alzheimer o altre forme di demenza). Questo gruppo di patologie costringe i familiari dei soggetti affetti a spese consistenti e spesso ad allontanarsi dal posto di lavoro. L'Italia, con i suoi 1,1 milioni di affetti, è tra i 10 Paesi al mondo col maggior numero di soggetti affetti da demenza, e sicuramente tra i Paesi con tassi di prevalenza più elevati (basti pensare che la Cina, con una popolazione oltre 20 volte superiore, ha solo 5 volte più abitanti affetti da demenza, v. graf. 18).

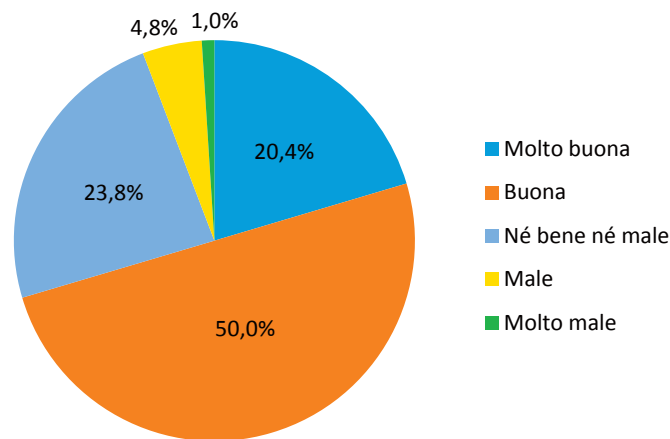
Grafico 18 - Paesi del mondo col maggior numero di soggetti di età pari o superiore a 60 anni affetti da demenza. Anno 2010



Fonte: Prince M. - Bryce R. - Albanese E. - Wimo A. - Ribeiro W. - Ferri C.P. (2013), *The Global Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis*, «Alzheimers Dement», 9, 1, pp. 63-75.

Volendo ricomporre il quadro (fisico e mentale), si può far riferimento ai dati sulla salute percepita. Oggi circa un italiano su venti lamenta una salute non buona, anche se, in questo caso, non si registrano variazioni significative negli ultimi anni (graf. 19).

Grafico 19 - Salute percepita dagli italiani - Anno 2013

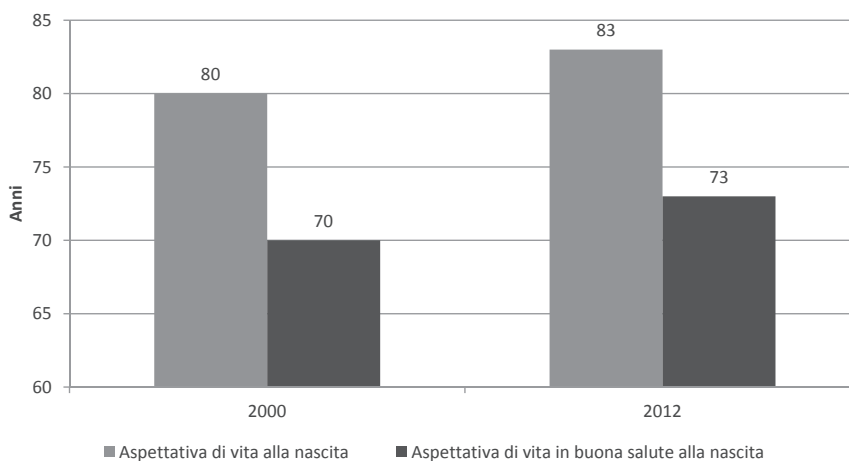


Fonte: ISTAT (2014). Disponibile online: <http://dati.istat.it/> - Ultimo accesso 12/8/2014.

Come già detto negli ultimi 40 anni si è osservato un progressivo allungamento della vita media della popolazione italiana, accompagnato in contemporanea da un certo aumento delle malattie, specialmente croniche. È lecito quindi chiedersi se l'aumento dell'aspettativa di vita sia poi accompagnato o meno da un aumento degli anni vissuti in benessere, senza disabilità. In realtà, come si può osservare nel grafico 20, sono mediamente 10 gli anni di vita non vissuti dagli italiani in buona salute: e questo è vero oggi come era vero all'inizio del nuovo millennio. Ovviamente, sono le patologie croniche ad essere responsabili della maggior parte delle disabilità con cui si vive il periodo finale della vita. Tra queste, sebbene in netta riduzione, sono le malattie cardiovascolari a costituire ancora oggi la principale causa di disabilità (giustificando circa un 30% di DALYs), mentre aumenta il peso dei disordini muscoloscheletrici e dei disturbi neurologici, nonché delle patologie neoplastiche e del diabete (graf. 21).

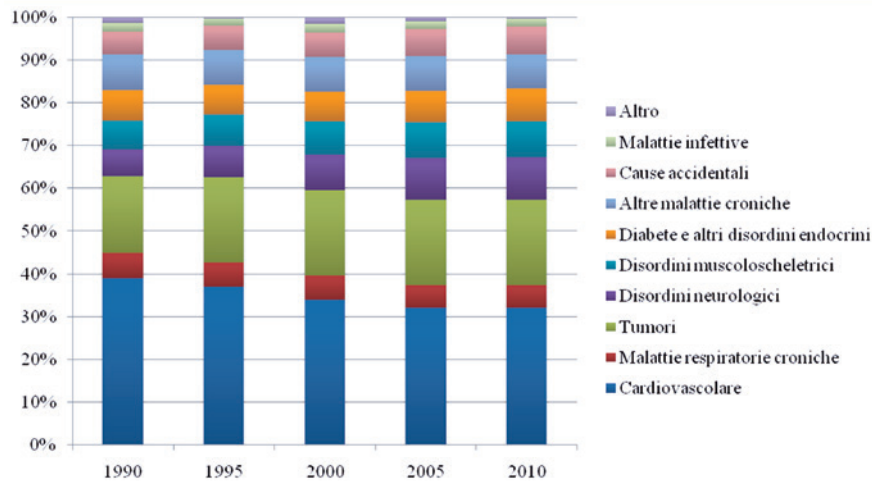
Se la costanza nel numero medio di anni vissuti in «cattiva salute», che abbiamo visto essere di 3, tanto nel 2000, quanto nel 2012, può lasciare relativamente tranquillo l'individuo medio che si è visto allungare la vita di 10 anni nello stesso periodo, altrettanto non si può dire per chi guarda il fenomeno da un punto di vista di Sanità Pubblica: infatti il numero assoluto di anni vissuti con disabilità è andato progressivamente aumentando (insieme all'invecchiamento della popolazione), passando dai circa 1,4 milioni del 1990 agli oltre 2,3 milioni del 2010 (graf. 22), con importanti implicazioni in termini economici e di sostenibilità. In altre parole, la situazione demografica finora descritta, non sembra comportare un processo di peggioramento delle condizioni di salute dei singoli individui (anche grazie ai progressi nella diagnosi e cura delle principali malattie), quanto piuttosto un incremento della popolazione anziana esposta al rischio di ammalarsi e, quindi, un aumento delle persone con disabilità che andranno in qualche modo a gravare sul sistema di sicurezza sociale.

Grafico 20 - *Aspettativa di vita e aspettativa di vita in buona salute alla nascita in Italia nel 2000 e nel 2012*



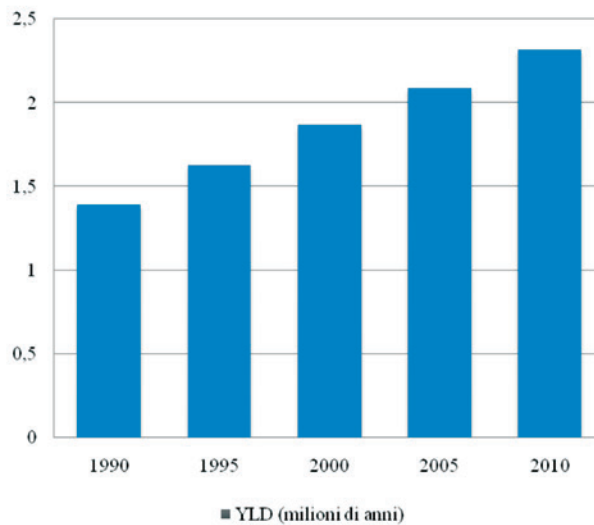
Fonte: OMS (2014). Disponibile online: <http://apps.who.int/gho/data/> - Ultimo accesso 18/6/2014.

Grafico 21 - *Proporzione (percentuale) di anni di vita aggiustati per disabilità (DALYs) in Italia per causa nei soggetti over 70. Periodo 1990-2010*



Fonte: elaborazione su dati dell'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) - The Global Health Data Exchange. Disponibile online: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-cause-patterns> - Ultimo accesso 15/8/2014.

Grafico 22 - *Anni vissuti con disabilità in Italia. Periodo 1990-2010*



Fonte: elaborazione su dati dell'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) - The Global Health Data Exchange. Disponibile online: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-cause-patterns> - Ultimo accesso 15/8/2014.

Cosa ci attende allora all'orizzonte? Attraverso l'utilizzo di alcuni modelli matematici è possibile già da ora prevedere il numero delle persone con multicronicità, cioè coloro che soffriranno, nel prossimo futuro, di almeno tre malattie croniche. Proiettando, infatti, la loro prevalenza, osservata nel 2013, sulla struttura per età della popolazione prevista per i prossimi venti anni², ci si attende un numero di multicronici³ pari a quasi 13 milioni nel 2024 e di oltre 14 milioni nel 2034⁴, pari rispettivamente al 20,2% e 22,6% della popolazione (nel 2013 si attesta al 14,4%). Il numero maggiore di multicronici si registrerà nelle regioni del Nord, pari a 5,6 milioni nel 2024 e a 6,3 nel 2034. Particolarmente rilevante il fenomeno tra gli anziani, infatti nel 2024, a livello nazionale tale condizione interesserà circa 9 milioni di individui ultra sessantacinquenni, numero che salirà nel 2034 a circa 11 milioni.

3. Cosa aspettarsi dal futuro?

Lo scenario presentato nei paragrafi precedenti ci mostra per il futuro una situazione di crescenti bisogni da parte di una popolazione sempre più anziana e disabile. In assenza di una limitazione all'incidenza delle patologie croniche, l'aumento assoluto della richiesta di assistenza sanitaria richiederebbe un inevitabile incremento della spesa al fine di garantire adeguati livelli di salute. Purtroppo, i segnali che possiamo vedere oggi ci indicano che questa è una situazione insostenibile dal punto di vista economico e finanziario!

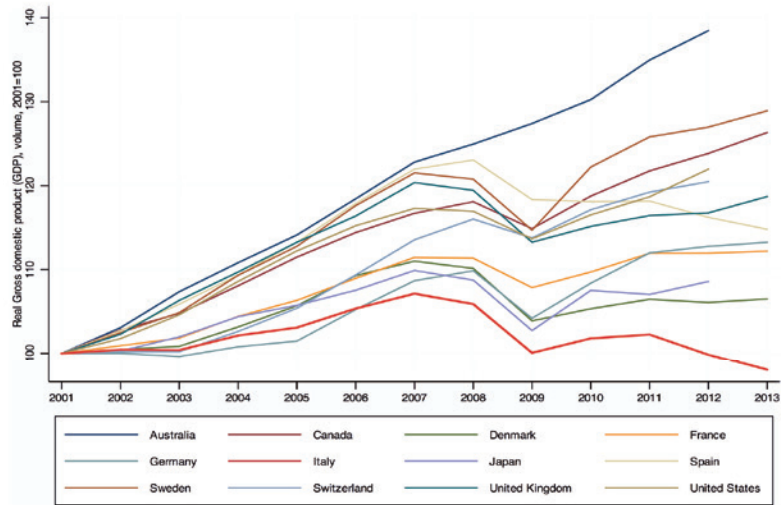
Questa situazione di insostenibilità è vissuta da tutti i Paesi industrializzati e non è certo stata causata dalla crisi economica del 2007. Il sistema era insostenibile anche prima della crisi. La crisi ha solo reso più evidente il problema, amplificando il segnale. Tra il 2007 ed il 2009, il PIL reale pro-capite è diminuito di quasi il 2,5% l'anno nella zona OCSE nel suo complesso, con una lenta ripresa solo dal 2010, che ancora oggi non ne ha riportato il livello alla situazione pre-crisi. Tuttavia, tra i Paesi dell'OCSE, sia la tempistica, sia la portata dei cambiamenti economici sono stati molto differenti.

² ISTAT, Previsioni demografiche (Anni 2011-2065) - dati pre-Censimento 2011 di fonte anagrafica. Scenario centrale. Con lo scenario centrale viene fornito un set di stime puntuali costruite in base alle recenti tendenze demografiche.

³ Persone affette da almeno tre patologie croniche.

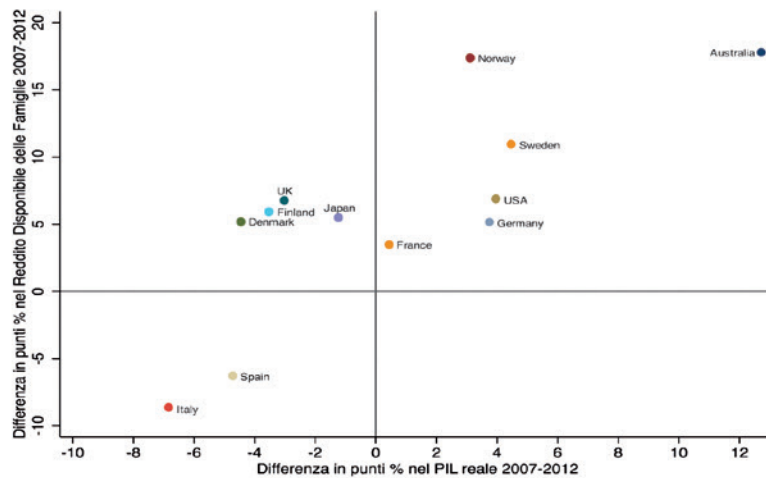
⁴ La stima della prevalenza è stata fatta ipotizzando che la dinamica della cronicità e gli altri fattori che la possono influenzare, come per esempio le risorse a disposizione del settore e lo sviluppo dell'innovazione scientifica e tecnologica, mantenga lo stesso trend osservato tra il 2005 e il 2012.

Grafico 23 - Comparazione annua livelli di PIL per Nazione rispetto al 2001 (anno di riferimento)



Fonte: elaborazioni Fondazione Farmafactoring su dati Centro Studi Confindustria e ISTAT.

Grafico 24 - Relazione tra variazioni nel reddito disponibile delle famiglie e variazioni nel PIL (2007-2012)



Fonte: elaborazioni Fondazione Farmafactoring su dati Centro Studi Confindustria e ISTAT.

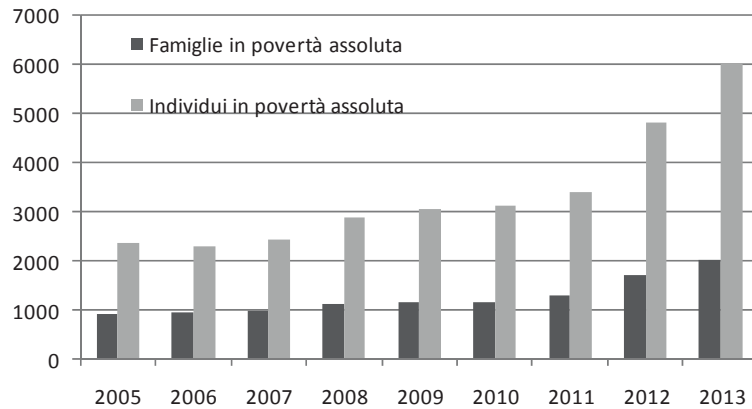
Tra gli Stati Membri dell'Unione Europea, l'Italia è stata sicuramente uno dei Paesi più colpiti dalla recessione, che si è presentata in due diversi momenti tra il 2007 ed il 2013. Nel 2008 e 2009, il PIL italiano è diminuito rispettivamente dell'1,2 e del 5,1%. Nei due anni successivi la ripresa è stata debole, con il PIL che ha registrato un incremento dell'1,7% nel 2010 e solo dello 0,4% nel 2011. Successivamente, nel 2012 si è avuto un riacutizzarsi della crisi, con un crollo del -2,4% del PIL, seguito da un'ulteriore diminuzione dell'1,8% nel 2013. A fine 2013 l'Italia risulta essere l'unico tra i Paesi più industrializzati a non aver ancora recuperato il livelli di PIL del 2001 (graf. 23).

Inoltre, a livello dei Paesi OCSE più avanzati, l'Italia si è dimostrata essere uno dei Paesi con il sistema di aiuti ai redditi meno efficace in assoluto. Infatti, guardando il grafico 24 si nota chiaramente come l'Italia e la Spagna siano gli unici due Paesi dove, nel periodo della crisi (2007-2012), alla riduzione del PIL si sia legata una pressoché equivalente riduzione del reddito disponibile delle famiglie. Al contrario, in Paesi come UK, Finlandia e Danimarca, la recessione del PIL è stata accompagnata da un aumento del reddito disponibile, segno di un sistema di ammortizzatori sociali meglio funzionante.

In effetti, in Italia, la crisi ha aumentato anche la povertà assoluta: tra il 2011 ed il 2012 si è registrato un vero e proprio balzo nel numero delle famiglie e degli individui in condizione di povertà, che è salito del 33% e del 41%, rispettivamente (graf. 25), con un ulteriore peggioramento nel 2013. Molti studi hanno dimostrato che il livello di salute di una popolazione è fortemente correlato con la sua condizione economica, pertanto se la fase di crisi che stiamo attraversando si prolungherà nel tempo (e purtroppo, ci sono importanti elementi per ritenere che la fase di crisi non sia congiunturale, ma abbia forti componenti strutturali, in particolare in Italia), ci si dovrà attendere un peggioramento generale delle condizioni di salute nel nostro Paese.

In tempi di crisi, uno dei settori pesantemente colpiti dalle misure restrittive, oltre l'istruzione e la spesa sociale, è proprio quello della Sanità. Infatti, dal 2008, a seguito della crisi economica, ben 37 Paesi (di cui 25 «sviluppati») hanno avviato, anche se con approcci molto diversi, una serie di riforme sanitarie (Mladovsky et al., 2012). Alcuni sistemi sanitari erano sicuramente meglio preparati di altri a intervenire, poiché avevano già avviato una serie di importanti misure prima della crisi, atte ad accumulare riserve finanziarie. Ci sono poi stati casi in cui politiche programmate prima del 2008 sono state attuate con maggiore intensità o velocità, in quanto diventate più urgenti o politicamente fattibili di fronte alla crisi. Ci sono stati anche casi in cui, in risposta alla crisi, le riforme pianificate sono state rallentate o abbandonate.

Grafico 25 - Famiglie ed individui in condizione di povertà assoluta in Italia (x 1000)



Fonte: elaborazioni su dati ISTAT.

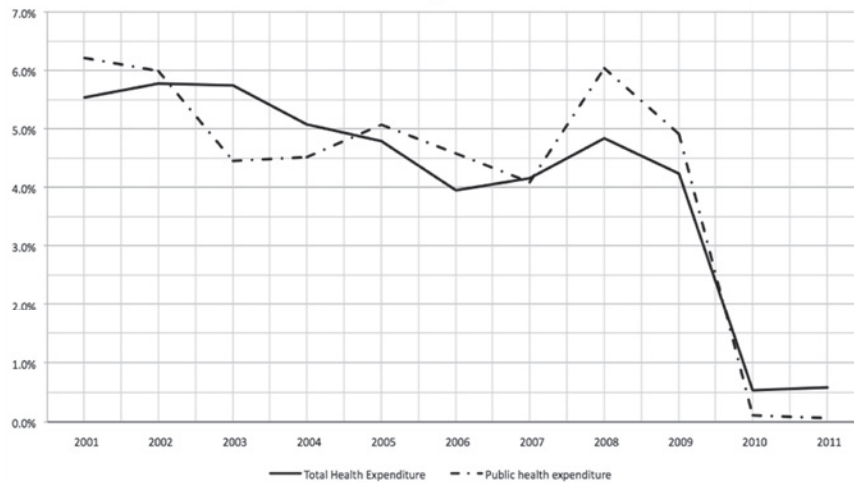
Indipendentemente dalle modalità con le quali i Paesi sono intervenuti a riformare i sistemi sanitari, l'effetto comune a tutti è ben visibile nel grafico 26, che mostra il rilevante calo della spesa sanitaria a partire dal 2010. Tutti i settori della Sanità sono stati colpiti dai tagli. La spesa farmaceutica è stata l'obiettivo primario, con una spesa in lieve calo nel 2010, seguita da tagli profondi nel 2011. Molti Paesi hanno aumentato la compartecipazione dei costi per i prodotti farmaceutici, hanno imposto riduzioni nei prezzi e nelle coperture, e hanno promosso l'uso di farmaci generici. In più dei tre quarti dei Paesi OCSE la spesa per la prevenzione e per la salute pubblica è stata tagliata, anche se questi interventi, in genere, rappresentano solo una piccola parte del budget complessivo. Inoltre, in molti Paesi si è tentato di contenere la crescita della spesa ospedaliera – la più importante voce di spesa – tagliando i salari, riducendo il personale ospedaliero ed i posti letto, ed aumentando la compartecipazione per i pazienti.

Nel 2011, in Italia la spesa sanitaria rappresentava il 9,2% del PIL, una percentuale leggermente inferiore alla media dei Paesi dell'OCSE (9,3%), ma decisamente più bassa rispetto a quella di altri Paesi europei come i Paesi Bassi (11,9%), la Francia (11,6%) e la Germania (11,3%). Le dinamiche osservate dal 2011 fino a questi ultimi mesi del 2014 sul fronte del finanziamento pubblico alla Sanità (v. anche cap. IV) ci lasciano immaginare che risorse aggiuntive in questo settore non ce ne saranno, sempre che non riparta in modo concreto la crescita economica, cosa che al momento rimane una grossa incognita.

...MA ORA ALL'ORIZZONTE SI PROFILA UNA TEMPESTA PERFETTA

31

Grafico 26 - Tassi di crescita della spesa sanitaria media OCSE in termini reali, dal 2000 al 2011, pubblica e totale



Fonte: elaborazioni Fondazione Farmafactoring su dati OECD Health Data (2013).

Prevalence of four Lysosomal Storage Diseases in primary care in Italy



Francesca Carubbi¹, Fabio Nascimbeni¹, Miriam Levi^{2,3},
Serena Pecchioli², Claudio Cricelli⁴, Francesco Lapi²

¹ Department of Biomedical, Metabolic and Neurological Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy;

² Health Search, Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy; ³ Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ⁴ Italian College of General Practitioners and Primary Care, Florence, Italy

A strong culture on primary care medicine is pivotal to strengthen General Practitioners' (GPs) ability to improve the health of individuals, families, and communities. Nowadays, primary care data sources are largely used to conduct real-life studies to answer several research questions and improve clinical practice. The primary care setting is indeed representative of general population and allows powerful analyses to identify associations between uncommon exposures and rare events. Along this line, the use primary care databases allow clinical researchers and GPs to develop and validate prediction scores with which clinicians, given the patients' features, may assess the risk of developing certain diseases and/or raising the suspect of hidden or unrecognized morbidities. In this context, several conditions which are usually perceived as specialists' competence only, might be investigated using GPs' data. Thus, we propose this paper to underline how GPs may have a crucial role to raise clinical suspect of rare diseases such as Lysosomal Storage Diseases (LSDs). We provided prevalence estimates for four LSDs, namely Gaucher disease, Fabry disease, Pompe disease and mucopolysaccharidosis (MPS) using the Health Search Database of the Italian College of General Practitioners and Primary Care.

Summary. Objectives. Lysosomal Storage Diseases (LSDs) are not easily recognized in primary care. However, General Practitioners (GPs) may have a crucial role to raise clinical suspect of LSD. We therefore aimed to provide prevalence estimates for four LSDs, namely Gaucher disease, Fabry disease, Pompe disease and mucopolysaccharidosis (MPS), in 2013 in Italy. **Methods.** We used a primary care database (HS IMS Health LPD) to extract data regarding all patients with a diagnosis of Gaucher disease, Fabry disease, Pompe disease or MPS, as of December, 31, 2013. **Results.** The standardized prevalence estimates were 2.32 (95% CI: 1.45-3.59) per 100,000 patients for MPS, 2.16 (95% CI: 1.28-3.32) per 100,000 for Fabry disease, 0.89 (95% CI: 0.39-1.71) per 100,000 for Gaucher disease and 0.77 (95% CI: 0.32-1.61) per 100,000 for Pompe disease. **Conclusions.** The overall prevalence estimates of MPS and Fabry disease were in accordance with the incidence rates reported in newborn screening programmes, whereas, Gaucher and Pompe diseases resulted underestimated in the HS IMS Health LPD. Significant gender differences in prevalence estimates for all four LSDs in the HS IMS Health LPD were observed.

Introduction

Lysosomal Storage Diseases (LSDs) are a group of more than 40 genetic metabolic diseases, usually autosomal recessively inherited, in which the impaired cell function derives from the intra-lysosomal accumulation of metabolic products in multiple tissues and organs, as a result of mutations in proteins critical for lysosomal functions. Given their complex and heterogeneous clinical phenotypes, LSDs diagnosis and management represent a challenge for General Practitioners (GPs) ¹. Gaucher dis-

ease, Fabry disease, Pompe disease and mucopolysaccharidosis (MPS) are among the most common LSDs, whose early diagnosis is crucial since effective treatments are available.

Gaucher disease is an autosomal recessive inborn error of glycosphingolipid metabolism due to a deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. The subsequent intra-lysosomal storage of glucosylceramide in the reticulo-endothelial system in bone marrow, spleen and liver, causes bone abnormalities, anaemia, thrombocytopenia, and hepatosplenomegaly, that

characterize type 1 Gaucher disease. Its incidence has been reported to be as high as at 1/40,000 births ²⁻⁴. Several approved treatments for Gaucher disease, among which enzyme replacement therapy, that specifically reduce glucosylceramide storage and reliably reverse/alleviate most manifestations, have been available for more than two decades ⁵⁻⁷.

Fabry disease is an X-linked disease caused by deficient alpha-galactosidase A activity. Men may present with neuropathic pain, gastrointestinal disturbances, angiokeratoma, and hypohidrosis and, later on,

progressive renal dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy and stroke. Heterozygous women may have disease manifestations due to skewed X-chromosome inactivation. The classic phenotype of Fabry disease has an estimated incidence of approximately 1/50,000 males; atypical later-onset phenotypes may be much more common⁸. Enzyme replacement therapy has been available since 2001^{9,10}, and it has been proven to be effective in slowing disease progression, especially if started at a young age¹¹.

Pompe disease is an autosomal recessively inherited disorder of glycogen metabolism caused by a deficiency of the lysosomal enzyme acid alpha-glucosidase. Its main clinical features are skeletal and cardiac muscle myopathy, ultimately leading to myogenic respiratory failure and hypertrophic cardiomyopathy. The phenotype varies according to the age of onset¹²⁻¹⁴. Its estimated incidence is of 1/50,000 newborns. Enzyme replacement therapy, available since 2006, is currently the only approved treatment for Pompe disease which has improved overall survival in infants and has resulted in disease course stabilization in patients with late-onset disease.

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of lysosomal storage disorders caused by the deficiency of lysosomal enzymes required to break down glycosaminoglycans. The accumulation of glycosaminoglycans in multiple tissues may cause coarse facial features, skeletal deformities, mental retardation, visual and/or hearing impairment, recurrent upper respiratory infections, cardiomyopathy with valvular involvement, inguinal and umbilical hernias, and hepatosplenomegaly. The overall estimated incidence of MPS in western countries ranges from 3.4 to 4.5/100,000 live births¹⁵. Enzyme replacement therapy is available for types I, II, IVa and VI.

In this context, the role of the primary care physicians might be extremely relevant. In fact, a timely recognition of the disorder, a prompt referral to specialist for treatment, an adequate coordination of multidisciplinary care and the support to patient in the management of the disease can maximise the benefits of therapies and make a substantial difference in the clinical outcomes^{16,17}. Some authors recently pointed to the need to raise the General

Practitioners' awareness of rare diseases, as the level of knowledge is still inadequate¹⁸. The availability and communication of reliable epidemiological data about these conditions can help raising clinicians' awareness of the problems and improve the quality and effectiveness of health care delivery¹⁶. However, even if some incidence data derived from newborn screening programs are available, the exact prevalence of these conditions in the general population is difficult to ascertain. From a bibliographic study of the epidemiology of rare diseases in Europe, which is currently being conducted by the *European Organisation for Rare Diseases* in partnership with Orphanet¹⁹, a low level of consistency between studies and a poor documentation for methods used to assess the prevalence were reported. With the present study, we aimed to provide improved prevalence estimates for four aforementioned conditions in the Italian population, using data from a large national GP database.

Materials and methods

Data source

Information was obtained from the *Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database* (HS IMS Health LPD), an Italian general practice database in place since 1998 comprising data from computer-based patient records registered by a selected group of GPs, uniformly distributed throughout the whole national territory. GPs voluntarily agreed to contribute to the general practice database and to attend specific training courses for data entry. Patient demographic details included in HS IMS Health LPD are linked through the use of an encrypted patient code with medical records (diagnoses, tests and tests results, procedures, hospital admissions), drug prescriptions information, lifestyle information (alcohol, BMI, smoking habit), and date of death. Diseases are classified according to the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM). To be considered for participation in epidemiological studies, GPs must meet up-to-standard quality criteria pertaining to the levels of coding, prevalence of well-known diseases, mortality rates, and years of recording²⁰. Quality and consistency of

data collected in the database were well demonstrated through several studies in which the retrieved information was compared with current data sources or findings from national surveys²¹⁻²⁵.

At the beginning of the present study, 700 GPs homogeneously distributed across Italy, covering a patient population of 1,222,595, reached the up-to standard quality criteria. The study was based on the records collected by these GPs.

Study population

Data regarding all active patients aged 15 years or older, as of December 31, 2013, were extracted from the database. Diagnoses were identified using the respective ICD-9-CM codes and to the physicians' free-text notes. Extraction of the following ICD-9-CM codes was performed: 271.0 (Pompe disease), 272.7 (Fabry disease and Gaucher disease) and 277.5 (MPS). To differentiate between Fabry and Gaucher disease, we coupled the code with keywords "Fabry" or "Gaucher" as inserted by GPs.

Data analyses

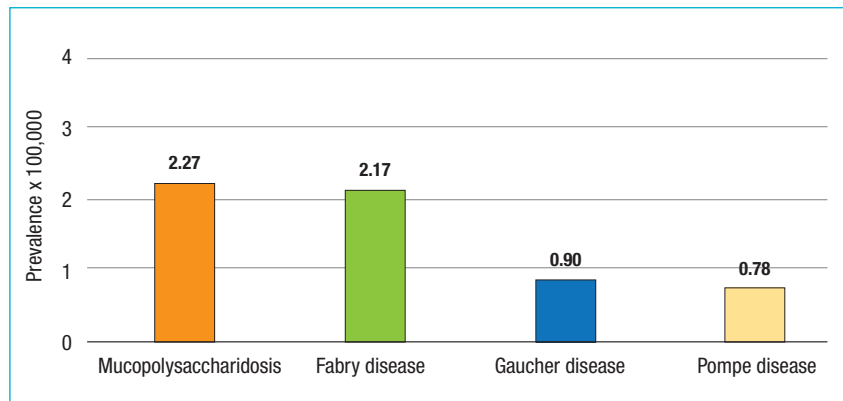
Crude prevalence estimates were calculated identifying the number of active patients (currently alive) in the GPs' lists at the index date (December 31, 2013) as denominator. To assess the prevalence of the four selected LSDs in Italy, the crude frequencies by gender and age observed in the population subgroups were adjusted to the same age subgroups in the Italian population, available in the Demographic Tables provided by the *Italian National Institute of Statistics* (http://demo.istat.it/index_e.html), according to the direct standardization method.

Results

Results are shown in Figure 1 and in Table I. Out of a target population of 923,464 patients, the diseases with the highest prevalence in the HS IMS Health LPD were MPS (n = 21) and Fabry disease (n = 20). The crude prevalence estimates for MPS and for Fabry disease in the population were 2.27 and 2.17 per 100,000 inhabitants, respectively and the standardized prevalence values were 2.32 per

FIGURE 1.

Crude prevalence (x 100,000) of Gaucher disease, Pompe disease, Fabry disease or mucopolysaccharidosis in the Health Search Database, as of January 1, 2013.

**TABLE 1.**

Patients with a diagnosis of Gaucher disease, Pompe disease, Fabry disease: crude and age-standardized prevalence estimates (x 100,000) stratified by gender.

Gaucher disease	Male	Female	Total
Crude prevalence	1.393	0.432	0.895
Standardized prevalence	1.415	0.408	0.892
95% CI			(0.386-1.706)
Pompe disease			
Crude prevalence	0.464	1.080	0.783
Standardized prevalence	0.480	1.041	0.774
95% CI			(0.315-1.610)
Fabry disease			
Crude prevalence	1.795	2.512	2.166
Standardized prevalence	1.817	2.484	2.162
95% CI			(1.280-3.320)
Mucopolysaccharidosis			
Crude prevalence	3.365	1.256	2.274
Standardized prevalence	3.429	1.271	2.315
95% CI			(1.450-3.590)

CI: Confidence Interval.

100,000 (95% Confidence Interval (CI): 1.45-3.59) and 2.16 per 100,000 (95% CI: 1.28-3.32), respectively. The crude prevalence of Gaucher (n = 8) was 0.90 per 100,000 (standardized prevalence: 0.89 per 100,000; 95% CI: 0.39-1.71) and that of Pompe disease (n = 7) 0.78 per 100,000 (standardized prevalence: 0.77; 95% CI: 0.32-1.61).

Significant gender differences were found in both crude and age-standardized prevalence rates for all LSDs. Gaucher disease and MPS were more than three folds and more than two folds more prevalent in males than in females, respectively (age-standardized prevalence for Gaucher 1.42 per 100,000 vs 0.41 per 100,000, for MPS 3.43 per 100,000 vs 1.27 per 100,000).

Conversely, prevalence estimates of Pompe disease and Fabry disease were higher in females than males (age-standardized prevalence for Pompe 1.04 per 100,000 vs 0.48 per 100,000, for Fabry 2.48 per 100,000 vs 1.82 per 100,000).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study concerning the epidemiological burden of LSDs in general practice. Our overall estimates of MPS and Fabry disease were in accordance with the incidence rates reported in newborn screening programmes. Whereas, Gaucher and Pompe diseases resulted underestimated in the HS IMS Health LPD. Interestingly, there were significant gender differences in prevalence estimates for all LSDs in the HS IMS Health LPD. The case of Fabry disease, which resulted more prevalent in females despite its X-linked heritability, is paradigmatic. These disparities may reflect LSDs under-diagnosis in some population groups and family clusters.

Using the direct standardization method for age and sex, considering the Italian population as standard, the crude prevalence estimates appeared to be slightly overestimated. This can be explained with the burden of disease in the younger age groups of the population, which are under-represented in the database.

The primary care role in rare diseases has not been extensively evaluated^{26,27}. The scientific evidence available, however, alludes to a low level of general knowledge and awareness of rare diseases¹⁸. As a result, several patients might remain undiagnosed or diagnosed with delay, so limiting the effectiveness of treatment^{17,28}.

The GP can significantly improve treatment outcomes of these rare and potentially treatable diseases, by making a timely diagnosis, by managing the disease in a shared-care arrangement with the specialist clinicians and by assisting patients with self-help and decision-making¹⁶. In order to enhance the care of patients with rare diseases, a generic general practice strategy for rare diseases was proposed¹⁶. The increase of primary care physicians' awareness of LSDs by means of accurate epidemiological data regarding these conditions was recognized as the first step to implement such a strat-

egy. In this perspective, our study showed that LSDs are non-negligible clinical entities in primary care. However, LSDs prevalence in the general population of the HS IMS Health LPD was likely underestimated, if compared to available epidemiological data from newborn screening programmes.

The first step to a systemic general practice approach to LSDs in primary care consists in making physicians more knowledgeable of the epidemiology of these conditions in the local context. We were able to derive the crude and standardized prevalence estimates of four LSDs in Italy using data from a population-based general practice database, representative of the Italian population. "Real-life" epidemiological studies are the first step to increase awareness of these rare conditions, but more efforts should be done for a wider recognition of LSDs.

Acknowledgments

The present study was funded by Genzyme, a Sanofi company. The study sponsor had no role in the study design; in collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; nor in the decision to submit the manuscript for publication.

Conflict of Interest

Francesca Carubbi received travel and speaker honoraria by Genzyme (a Sanofi company). Francesco Lapi provided consultancies in protocol preparation for epidemiological studies and data analyses for Genzyme. Claudio Cricelli provided clinical consultancies for Genzyme. Miriam Levi, Serena Pecchioli, Manuela Chelo and Fabio Nascimbeni declare that they have no conflict of interest.

References

- Boudes PF. *Clinical studies in lysosomal storage diseases: past, present and future*. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;11(Suppl 1):68-76.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. *The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease*. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-43. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835.
- Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. *Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey*. *J Pediatr* 2002;140:321-7. doi: 10.1067/mpd.2002.122394.
- Weinreb NJ, Andersson HC, Banikazemi M, et al. *Prevalence of type 1 Gaucher disease in the United States*. *Arch Intern Med* 2008;168:326-7. doi: 10.1001/archinternmed.2007.128.
- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. *Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease*. *N Engl J Med* 1991;324:1464-70. doi: 10.1056/NEJM199105233242104.
- Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. *Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources*. *Ann Intern Med* 1995;122:33-9. doi: 10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00005.
- Sidransky E, Pastores GM, Mori M. *Dosing enzyme replacement therapy for Gaucher disease: older, but are we wiser?* *Genet Med* 2009;11:90-1.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. *High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening*. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40. doi: 10.1086/504601.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. *Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease*. *N Engl J Med* 2001;345:9-16. doi: 10.1056/NEJM200107053450102.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2001;285:2743-9. doi: 10.1001/jama.285.21.2743.
- Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. *Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease*. *J Med Genet* 2015;52:353-8. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102797.
- van der Ploeg AT, Reuser AJ. *Pompe's disease*. *Lancet* 2008;372:1342-53.
- Van der Beek NAME, Hagemans MLC, Reuser AJJ, et al. *Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease*. *Neuromuscul Disord* 2009;19:113-7. doi: 10.1016/j.nmd.2008.11.007.
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease*. *Muscle Nerve* 2009;40:149-60. doi: 10.1002/mus.21393.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. *Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany*. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-7. doi: 10.1007/s10545-005-0112-z.
- Knight AW, Senior TP. *The common problem of rare disease in general practice*. *Med J Aust* 2006;185:82-3.
- Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, et al. *Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals*. *Genet Med* 2011;13:457-84. doi: 10.1097/GIM.0b013e318211a7e1.
- Miteva T, Jordanova R, Iskrov G, et al. *General knowledge and awareness on rare diseases among general practitioners in Bulgaria*. *Georgian Med News* 2011;16-19.
- Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data*. Orphanet Report Series - Rare Diseases collection 2019;1 (listed in alphabetical order of disease or group of diseases).
- Lawrenson R, Williams T, Farmer R. *Clinical information for research; the use of general practice databases*. *J Public Health Med* 1999;21:299-304. doi: 10.1093/pubmed/21.3.299.
- Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, et al. *Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases*. *J Public Health Med* 2003;25:254-7.
- Mazzaglia G, Sessa E, Samani F. *Use of Computerized General Practice Database for epidemiological studies in Italy: a comparative study with the official national statistics*. *J Epidemiol Community Health* 2004;58(Suppl. 1):A133 2004.
- Filippi A, Vanuzzo D, Bignamini AA, et al. *The database of Italian general practitioners allows a reliable determination of the prevalence of myocardial infarction*. *Ital Heart J* 2005a;6:311-4.
- Filippi A, Vanuzzo D, Bignamini AA, et al. *Computerized general practice databases provide quick and cost-effective information on the prevalence of angina pectoris*. *Ital Heart J* 2005b;6:49-51.
- Trifirò G, Spina E, Brignoli O, et al. *Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999-2002*. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:47-53. doi: 10.1007/s00228-004-0868-3.
- Senior TP, Knight AW. *Rare diseases need a generic approach*. *BMJ* 2006;333:602.
- Ratko TA, Marbella A, Godfrey S, et al. *Enzyme-replacement therapies for lysosomal storage diseases*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2013. Technical Briefs, report n. 12.
- D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. *Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I registry*. *Eur J Pediatr* 2012;171:911-9. doi: 10.1007/s00431-011-1644-x.

Un moderno *Core Curriculum* per la formazione post laurea in Medicina Generale

Stefano Celotto

Coordinatore del Gruppo di Lavoro SIMG per la stesura del Core Curriculum della Formazione Specifica in Medicina Generale della SIMG

La Formazione Specifica in Medicina Generale è, in questi ultimi 25 anni, il canale obbligato per l'accesso alla professione di medico di medicina generale. Le direttive che lo definiscono sono state mutate dalla normativa europea che, dal 1995, subordina l'accesso all'esercizio della professione allo svolgimento di un corso biennale¹⁻³ (poi diventato triennale dal 2006^{4,5}) che lo Stato Italiano ha deciso di dare in gestione alle Regioni ed alle Province Autonome.

La normativa, tuttavia, identifica il percorso formativo in modo molto vago e impreciso, senza alcun riferimento agli obiettivi didattici, ma con la sola indicazione che il tempo dedicato all'attività pratica debba essere superiore a quello dell'attività teorica e con la definizione dei periodi formativi (in mesi) da svolgere in ciascuna area^{1,5,6}.

L'articolazione dettagliata della formazione era previsto che venisse definita da un successivo Decreto Ministeriale che, a oggi, non ha ancora visto la luce⁶. Ciò ha comportato che i Corsi di Formazione Specifica in Medicina Generale fossero organizzati in autonomia dalle Regioni e dalle Province Autonome, con programmi didattici, tecniche, obiettivi formativi e percorsi di studio diversi a seconda della sede di svolgimento. La necessità di identificare un percorso formativo uniforme per il medico di medicina generale ha portato alla realizzazione, da parte del Ministero della Salute, di un documento denominato "Accordo sulla definizione degli obiettivi didattici, delle metodologie di insegnamento, apprendimento e dei programmi delle attività del corso di formazione specifica in Medicina Generale, ai sensi dell'art. 26 del decreto legislativo

17 agosto 1999, n. 368". Il documento, che i lettori possono trovare in allegato a questo numero della rivista, è giunto alla Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome ad ottobre 2013 ma non è poi stato discusso nella successiva seduta del 7 novembre né, quindi, approvato⁷.

Ora, nel 2019, è il momento di riprendere in mano il discorso sul curriculum specifico della formazione post-laurea in Medicina Generale che ha il preciso compito di identificare le competenze fondamentali per un professionista che debba essere in grado di operare in tutta Italia, pur con le peculiarità che ogni Regione, nei limiti della sua autonomia, possiede in termini di organizzazione delle Cure Primarie. Questo non è possibile se non vengono definiti, tramite un documento analogo o più dettagliato rispetto a quello proposto nel 2013, le competenze da acquisire, le modalità di svolgimento della didattica, le tecniche di insegnamento, i criteri minimi necessari alle Enti responsabili della formazione e gli obiettivi formativi affinché siano verificati e certificati durante il periodo formativo.

Tuttavia il documento richiede un rinnovamento per più motivi.

In primo luogo la necessità deriva dal fatto che abbondante è la normativa che ha coinvolto il medico di medicina generale negli ultimi 6 anni: dall'applicazione della Legge Balduzzi al Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, dall'ACN 2018 al Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018, dalla legge sulle DAT al Patto per la Salute 2014-2018 (in attesa di quello venturo). È necessario che la formazione del medico di

famiglia sia adeguata al ruolo che gli viene attribuito entro il nuovo contesto dell'organizzazione sanitaria e degli obiettivi che gli vengono richiesti di raggiungere.

D'altra parte è variato anche il rapporto medico-paziente. Il paziente chiede sempre più efficienza e rivendica una maggiore autonomia nella gestione della propria salute, talvolta a ragione (si pensi al ruolo fondamentale dei *caregiver* per i pazienti non autosufficienti), talvolta a torto magari perché sviato da *fake news* o dall'esperienza personale. Nel tempo ciò ha portato ad una maggiore conflittualità ed all'aumento dei contenziosi medico-legali. Il medico di medicina generale contemporaneo deve essere in grado di gestire i rapporti con i pazienti considerato questo nuovo contesto, acquisendo competenze etiche e relazionali adatte ai nuovi metodi di comunicazione ed allo *shared decision making*.

Si sono modificate ampiamente, oltretutto, conseguentemente al contesto normativo, le modalità di erogazione del servizio di Assistenza Primaria, in particolare con lo sviluppo delle nuove forme associative della medicina generale. Il medico di famiglia non può più essere un medico che opera da solo. Pur con le eccezioni necessarie a garantire la capillarità del servizio che la medicina di famiglia fornisce, è attualmente inconcepibile che il medico non agisca all'interno di una rete composta da colleghi e altri specialisti e professioni sanitarie. Risulta necessaria, conseguentemente, l'acquisizione di adeguate competenze di *teamwork* e *leadership*.

Il medico di famiglia ha progressivamente acquisito l'opportunità di ricoprire ruoli

sanitari fino a pochi lustri fa a lui preclusi. L'impiego dei medici di medicina generale in strutture di cure intermedie, negli *hospice* e nelle cure palliative territoriali è ormai all'ordine del giorno. Il curriculum del corso di formazione deve prevedere situazioni che prima non erano ipotizzabili, ma che diventeranno sempre di più la normalità.

Nell'ultimo periodo, inoltre, sta cambiando anche lo stesso Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale: i numeri delle borse di studio vanno aumentando, gli accessi al corso crescono di conseguenza mentre diminuiscono gli abbandoni. Negli ultimi mesi, inoltre, si è aperto lo spazio all'ottenimento di una convenzione di Medicina Generale da parte dei medici che ancora frequentano il Corso di Formazione⁸. L'aumento delle variabili rende necessario un curriculum dettagliato e moderno al fine di garantire che la formazione, in particolare in quelle situazioni in cui si intreccia con il lavoro, non finisca in secondo piano ma sia garantita, di qualità e certificata.

Infine è bene sottolineare che nella bozza dell'accordo del 2013 è previsto che il documento sia aggiornato ogni 6 anni al

fine di adeguarlo al rapido mutamento delle scienze, del contesto sociale, dei bisogni sanitari, dell'epidemiologia delle malattie, delle strategie di protezione e promozione della salute e dei modelli organizzativi dell'assistenza.

Per tutti questi motivi, anche alla luce degli annunci di ulteriori modifiche legislative alla formazione post-laurea in Medicina Generale, abbiamo deciso di intraprendere una revisione del suddetto documento al fine di renderlo più affine ai giorni nostri. È quantomai necessario, indipendentemente dall'Ente che certificherà l'acquisizione delle competenze, che la formazione specifica sia strutturata uniformemente in tutte le Regioni e Province Autonome e siano chiaramente definiti gli obiettivi didattici necessari a formare un Medico di Famiglia in grado lavorare nella Medicina Generale moderna.

Bibliografia

- ¹ Direttiva 86/457/CEE del 15 settembre 1986 "relativa alla formazione specifica in medicina generale".
- ² Direttiva 93/16/CEE del Consiglio del 5

aprile 1993 "intesa ad agevolare la libera circolazione dei medici e il reciproco riconoscimento dei loro diplomi, certificati e altri titoli".

- ³ Decreto legislativo 17 agosto 1999 n. 368 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 250 del 23 ottobre 1999 - Supplemento Ordinario n. 187.
- ⁴ Direttiva 2001/19/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 14 maggio 2001 "concernenti le professioni di infermiere responsabile dell'assistenza generale, dentista, veterinario, ostetrica, architetto, farmacista e medico".
- ⁵ Decreto Legislativo 8 luglio 2003, n. 277 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 239 del 14 ottobre 2003 - Supplemento Ordinario n. 161.
- ⁶ Decreto 7 marzo 2006 del Ministero della Salute. Principi fondamentali per la disciplina unitaria in materia di formazione specifica in Medicina Generale.
- ⁷ Convocazione Conferenza Stato-Regioni 7 novembre 2013. http://archivio.statoregioni.it/Documenti/DOC_041764_o.d.g.%20CSR%20del%207%20novembre%202013.pdf.
- ⁸ Decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/05/02/19G00041/sg>.

Definizione degli obiettivi didattici, delle metodologie di insegnamento apprendimento e dei programmi delle attività del corso di formazione specifica in medicina generale ai sensi dell'articolo 26 del decreto legislativo 17 agosto 1999, n. 368

Premessa

A) La normativa comunitaria e nazionale

Sul finire degli anni 80, nella maggior parte degli Stati membri, si è andato via delineando e rafforzando un movimento tendente a sempre più valorizzare il ruolo del medico "generalista".

In tale ottica si ammetteva, pressoché unanimemente, il bisogno di una formazione specifica per detto professionista. Tale formazione doveva prepararli ad adempiere meglio ad una funzione sua propria, basata, in buona parte, sulla conoscenza personale dell'ambiente dei propri pazienti, consistente nella protezione dell'individuo considerato nel suo insieme oltre che, ovviamente, nella dispensazione delle cure opportune.

Si considerava infatti che - a prescindere dal vantaggio che ne avrebbero tratto i pazienti - un miglior adattamento del medico generalista alla sua funzione specifica avrebbe di certo contribuito a migliorare il sistema di dispensazione delle cure, rendendo più selettivo e appropriato il ricorso alla medicina specialistica nonché ai centri di cura di alta specialità.

Si riteneva altresì che il bisogno di una formazione specifica in medicina generale scaturiva dal fatto che lo sviluppo continuo della scienza medica, di fatto, aveva determinato un divario sempre più ampio tra l'insegnamento e la ricerca medica da un lato e la pratica e la medicina generale dall'altro.

Tale divario, destinato, inoltre ad accentuarsi, era tale che importanti aspetti - peculiari della medicina generale - non potevano essere insegnati e quindi appresi in modo soddisfacente nel quadro tradizionale della formazione medica di base dispensata negli Stati membri.

In tale scenario culturale trova fondamento l'emanazione della direttiva 86/457/CEE, che sancisce l'obbligo per i Paesi dell'Unione europea di prevedere l'istituzione di un corso di formazione specifica in medicina generale rispondente a determinati requisiti indicati nella direttiva medesima quali:

- a) la durata;
- b) le modalità di insegnamento/apprendimento, più pratico che teorico;
- c) la partecipazione personale dei discenti alle attività professionali ed alle responsabilità delle persone con le quali si lavora;
- d) l'obbligo, fatti salvi i diritti acquisiti, di subordinare l'esercizio della medicina generale, nell'ambito del regime di sicurezza sociale di ogni Stato, al possesso del titolo attestante il conseguimento di detta formazione.

La direttiva 86/457/CEE ha avuto attuazione pratica nell'ordinamento nazionale, anche se limitata nel tempo, mediante la legge 8 aprile 1988 n. 109 e successivamente con il decreto legislativo 8 agosto 1991 n. 256.

Il menzionato decreto, oltre a porre in capo alle Regioni il compito di attivare ed organizzare il corso in questione, indica i principi generali cui le Amministrazioni regionali devono attenersi per conformarsi con quanto stabilito in ambito comunitario.

Le successive direttive (93/16/CE; 2001/19/CE) ed in ultimo la direttiva 2005/36/CE, recepite con il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 2006, pur apportando alcune novità,

relativamente alla durata del corso ed alle modalità di svolgimento dello stesso, nella sostanza confermano i principi ispiratori e le istanze trasfuse nella prima direttiva di settore.

Per venire all'ordinamento nazionale, il decreto legislativo 17 agosto 1999, n. 368, di recepimento della direttiva 93/16/CE, disciplina nel dettaglio la materia.

Per quanto attiene in particolare ai contenuti della formazione ed alla articolazione del corso ciò è esplicitato nell'articolo 26 del predetto decreto legislativo.

B) Le competenze del medico di medicina generale

Per quanto riguarda le specifiche competenze che il medico di medicina generale deve possedere alla fine del corso, si deve considerare che il modello tecnologico e scientifico della medicina moderna si caratterizza per l'inevitabile frammentazione e parcellizzazione del sapere e dell'agire specialistico.

La medicina generale si pone invece come disciplina che deve garantire e mantenere nel tempo una visione integrata ed olistica dei problemi, centrata sulla persona e sul processo di cura, non soltanto sulla malattia.

La professione del medico di medicina generale prevede, quindi, funzioni, attività e compiti definiti da conoscenze abilità e capacità relazionali peculiari e specifiche.

Con riguardo poi al Servizio sanitario nazionale è fin troppo evidente il ruolo del medico di medicina generale sempre più protagonista del governo della domanda e dei successivi percorsi sanitari.

La disciplina ha, quindi, caratteristiche sue proprie in quanto :

- a) si fonda su un approccio centrato sulla persona, orientato all'individuo, alla sua famiglia ed alla comunità di appartenenza e su una relazione individuale, che si sviluppa nel tempo attraverso una comunicazione efficace tra medico e paziente;
- b) garantisce la continuità longitudinale delle cure;
- c) utilizza uno specifico processo decisionale condizionato dalle modalità di presentazione dei problemi e dal contesto specifico in cui sono affrontati;
- d) si occupa dei problemi di salute nella loro dimensione fisica psicologica sociale, culturale ed assistenziale;
- e) si occupa della promozione della salute e del benessere individuale e della collettività, anche attraverso attività di prevenzione;

Occorre, tuttavia, rilevare che negli ultimi anni si è assistito in tutto il mondo occidentale, ivi compresa l'Italia, a un rapido cambiamento del contesto sociale. Ciò ha determinato un mutamento dei bisogni sanitari, dell'epidemiologia delle malattie, delle strategie di protezione della salute con una sempre maggiore attenzione al ruolo dell'assistenza primaria ed alla capacità di rispondere alla domanda di salute che proviene dalla comunità dei pazienti e non soltanto dai servizi sanitari.

Chi lavora sul territorio si trova oggi a dover intervenire su alcuni fattori che sono sempre più determinanti all'interno del processo di miglioramento dello stato di salute, dell'efficienza e dell'efficacia dei sistemi sanitari. Invecchiamento della popolazione, nuovi bisogni, cronicizzazione delle patologie, disabilità, utilizzo di tecnologie complesse, gestione dei costi sanitari, nuove modalità organizzative, sono alcuni degli elementi di cui la medicina generale deve oggi tener conto.

Non più, come in passato, il medico di medicina generale può esplicare le proprie attività attraverso la così detta medicina di attesa egli deve riorientare il proprio lavoro verso la medicina di iniziativa.

Tale tipo di approccio sempre più dipende dalla conoscenza che il medico di medicina generale acquisisce nei riguardi del cittadino prima ancora che paziente, potendo assumere così iniziative sia nel campo della prevenzione delle malattie sia della educazione – promozione della salute sia, infine, nel campo delle attività di audit e verifica delle proprie prestazioni partendo dalle basi di dati informatici della propria popolazione di assistiti/pazienti.

Sulla scorta di tali considerazioni appare necessario, quindi, che il medico di medicina generale oltre ad un'elevata competenza clinica, acquisisca anche abilità e competenze attinenti ai modelli organizzativi e comportamentali per il coordinamento e la direzione delle risorse umane (leadership e management) e abilità nelle relazioni interpersonali e con le istituzioni (relazioni e networking).

A più di venti anni di distanza dall'attivazione in Italia del corso di formazione specifica in medicina generale, occorre osservare che, in relazione all'autonomia amministrativa regionale, si è realizzato sul territorio nazionale uno sviluppo oltremodo variegato dell'offerta formativa nello specifico settore sia per quanto riguarda il piano delle attività teoriche e pratiche sia per quanto attiene agli obiettivi didattici ed all' articolazione del corso di formazione.

Questa ampia variabilità, che è emersa da un preliminare esame dei provvedimenti assunti dalle Regioni, rappresenta un' obbiettiva ricchezza con punte, in alcuni casi, di vera eccellenza. Tuttavia essa ormai risponde solo in parte alle istanze derivanti ai mutati scenari sociali e sanitari.

Tali istanze attengono, in modo particolare, alla necessità di garantire sul territorio nazionale una formazione omogenea rispetto ad almeno un set minimo di requisiti formativi quali-quantitativi, ritenuti indispensabili anche al fine di poter garantire livelli uniformi di assistenza.

Per raggiungere tale obiettivo, occorre, quindi, una riflessione generale su tutta la materia avuto particolare riguardo ai contenuti della formazione. Il modello della formazione specifica in medicina generale deve infatti tenere conto di queste trasformazioni prevedendo un percorso che risponda ai seguenti criteri :

- contenuti didattici adeguati per affrontare e rispondere alla domanda di salute attuale della popolazione e corrispondenti alle esigenze del servizio sanitario nazionale e regionale;
- orientamento problematico particolarmente centrato sulla capacità di gestione delle patologie croniche e cronico degenerative e di integrazione con le strutture specialistiche di secondo livello;
- attività pratica e frequenza presso gli studi dei medici di medicina generale (formazione sul campo) adeguata e prevalente rispetto alla durata complessiva del corso quale momento essenziale per l'acquisizione di conoscenze, competenze ed abilità necessarie alla pratica professionale;
- partecipazione diretta del medico in formazione a tutte le attività professionali: dalla medicina preventiva al pronto soccorso con graduale assunzione di responsabilità nei compiti assistenziali ed esecutivi secondo precise indicazioni dei tutori di riferimento, che accompagnano il percorso formativo;
- utilizzo di tutta la rete formativa disponibile costituita da strutture universitarie, strutture ospedaliere ed extra ospedaliere del Servizio sanitario nazionale ivi compresi i distretti e gli ambulatori sul territorio;
- apprendimento caratterizzato da un percorso basato sul "learning by doing" nel quale risulta essere fondamentale il ruolo guida del tutore;
- apprendimento di competenze e preparazione di tipo comunicativo-relazionale;
- apprendimento di competenze e preparazione di tipo informatico;
- ricerca clinica e metodologica imperniata sulla pratica quotidiana del medico di medicina generale.

L'articolo 26 comma 1 del decreto legislativo 368/99 stabilisce che gli obiettivi didattici, le metodologie di insegnamento-apprendimento ed i programmi delle attività teoriche e pratiche e l'articolazione della formazione vengono definiti con decreto del Ministro della salute, sentito il Consiglio superiore di sanità, la Conferenza per i rapporti permanenti tra lo Stato, le regioni e province autonome di Trento e Bolzano e la Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri.

Un percorso di revisione del corso di formazione specifica in medicina generale deve comunque svilupparsi tramite un dibattito che vede coinvolti in prima persona tutti gli attori cui oggi è affidata tale formazione (regioni e province autonome, ordini professionali, società scientifiche, organizzazioni sindacali di categoria ed università).

Per tali finalità, presso il Ministero della salute è stato costituito l'Osservatorio nazionale sulla formazione in medicina generale di cui hanno fatto parte rappresentanti del mondo accademico, delle regioni e province autonome e della professione, con il compito di :

a) fornire indicazioni sui contenuti relativi ai crediti formativi in medicina generale da acquisire durante il corso di laurea in medicina e chirurgia, fermo restando il rispetto dell'autonomia universitaria. (parte prima del presente documento)

In merito a tale punto, il ruolo primario è ovviamente posto in capo alle Università nello sviluppo delle conoscenze e competenze in medicina generale con ciò intendendo dire che l'insegnamento della medicina generale dovrebbe entrare a far parte del core curriculum del corso

di laurea in medicina e chirurgia. Ciò al fine di realizzare l'osmosi, senza soluzione di continuità, di competenze, conoscenze ed abilità acquisite durante gli studi universitari e quelle apprese durante il corso di formazione specifica e garantire l'integrazione degli attori (mondo accademico, regioni, professione) coinvolti;

b) definire gli obiettivi formativi dei corsi di formazione specifica in medicina generale, garantendone l'omogeneità sul territorio nazionale;

c) definire modelli organizzativi condivisi ed omogenei dei corsi di formazione specifica in medicina generale,

d) definire i criteri di accreditamento dei medici di medicina generale che svolgono funzioni di docenza e di tutor nell'insegnamento della medicina generale sia nell'ambito del corso di laurea in medicina e chirurgia sia nei corsi di formazione specifica.

Nel triennio trascorso l'Osservatorio, previa una preliminare ricognizione delle diverse esperienze di insegnamento, sia in ambito universitario sia in ambito regionale, ha avuto il compito di formulare, tramite la predisposizione di specifici documenti tecnici, proposte operative atte a superare le criticità attuali, avuto particolare riguardo agli obiettivi didattici alle metodologie di insegnamento ed ai programmi del corso di formazione specifica. Il presente documento scaturisce dal lavoro congiunto dei componenti dell'Osservatorio.

Al riguardo, una volta acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità sarà sottoposto alla Conferenza per i rapporti permanenti tra lo Stato, le regioni e province autonome di Trento e Bolzano per l'acquisizione dello specifico Accordo.



Obiettivi didattici, metodologie di insegnamento- apprendimento, programmi delle attività teoriche e pratiche del corso di formazione specifica in medicina generale

Alla luce di tutto quanto illustrato nelle premesse, si rende opportuno individuare nel settore della didattica del corso di formazione specifica in medicina generale un core curriculum, che definisca i requisiti essenziali minimi e comuni del processo di formazione.

Ciò allo scopo di realizzare e garantire, lasciando comunque spazio alle esigenze regionali, così come emergono dalla valutazione dei bisogni di salute, dai modelli organizzativi, dall'epidemiologia e dalle analisi condotte su base locale, una formazione adeguata atta ad assicurare l'acquisizione, da parte dei discenti, di quelle conoscenze, competenze ed abilità ritenute fondamentali per lo svolgimento della professione di medico di medicina generale.

Attesa la specificità della formazione in medicina generale e la manifestata necessità di individuare un percorso didattico adeguato e consono, particolare riflessione merita la questione attinente alla definizione degli obiettivi didattici, della metodologia di insegnamento ed apprendimento, dei programmi dell'articolazione dei corsi ed in ultimo della organizzazione ed attivazione degli stessi.

Per quanto sopra rappresentato, il corso deve prevedere da parte dei discenti l'acquisizione di una formazione comune rispetto ad almeno un set minimo di requisiti formativi quali-quantitativi, individuati a livello nazionale (core curriculum), ritenuti indispensabili per lo svolgimento della precippa attività tramite l'acquisizione delle sottoenunciate competenze :

Gestione delle cure primarie

- 1.Cura centrata sulla persona
- 2.Attività prevalentemente improntata al "problem solving"
- 3.Approccio globale anche di tipo bio-psico-sociale
- 4.Orientamento alla comunità
- 5.Audit e ricerca , farmacovigilanza

Obiettivi didattici

In tale prospettiva il processo formativo deve comportare l'acquisizione di competenze necessarie per:

- essere medici di fiducia del singolo individuo, principalmente responsabili dell'erogazione di cure integrate e continuative ad ogni singola persona che ricerca cure mediche indipendentemente dal genere, dall'età, dal tipo di patologia, dall'etnia e dall'orientamento religioso.
- curare gli individui nel contesto della loro famiglia, della loro comunità e cultura, rispettando sempre l'autonomia dei propri pazienti;
- avere anche una responsabilità professionale nei confronti della comunità nella quale lavorano”
- integrare, negoziando i piani di gestione con i pazienti, fattori fisici, psicologici, sociali e culturali, servendosi della conoscenza e della fiducia maturata nel corso di contatti ripetuti;
- esercitare il ruolo professionale promuovendo la salute, prevenendo le malattie e fornendo terapie, cure o interventi palliativi.

Catteristiche della didattica

Il decreto legislativo 17 agosto 1999, n. 368 stabilisce che, per l'esercizio dell'attività di medico di medicina generale nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, fermo restando i diritti acquisiti, è necessario il possesso del diploma di formazione specifica in medicina generale conseguito a seguito di un corso di formazione della durata di tre anni, cui si accede per concorso.

Il decreto in parola, all'articolo 26, comma 1 stabilisce che il corso di formazione in medicina generale si articola in attività didattiche pratiche e teoriche, da svolgersi in un ambiente ospedaliero, individuato dalle Regioni e Province autonome, o nell'ambito di uno studio di medicina generale o di un centro anche esso accreditato dalle regioni.

La formazione prevede un totale di almeno 4800 ore.

Il comma 4 dell'articolo 26 prevede anche che le attività pratiche relative al corso in questione devono essere costituite da periodi svolti in pronto soccorso, ambulatori day hospital, oltre che presso gli ambulatori di medicina generale.

L'articolo 27 del decreto legislativo 368/99 stabilisce inoltre che le attività teoriche del corso siano articolate in attività seminariali, studio guidato proposto dai rispettivi tutori, studio finalizzato proposto dai coordinatori delle attività seminariali, sessioni di confronto con i tutori e sessioni di ricerca, riflessione e confronto tra tirocinanti della stessa area didattica.

Detto articolo stabilisce inoltre che presso le strutture accreditate la funzione tutoriale per le attività didattiche di natura pratica sia svolta da dirigenti medici del personale del Servizio sanitario nazionale o personale universitario corrispondente ovvero da medici di medicina generale con un'anzianità di almeno dieci anni.

Ai tutori - medici di medicina generale - spetta, per il periodo di formazione di loro competenza, la valutazione del livello di formazione dei discenti. L'articolo in questione stabilisce inoltre che, al termine di ciascuna fase del percorso formativo, il coordinatore delle attività pratiche ed il coordinatore delle attività teoriche, sulla base dei giudizi analitici e motivati dei singoli tutori, stilino un giudizio complessivo sul profitto del discente. Il parere positivo dei coordinatori è propedeutico per il passaggio ad una fase successiva della formazione, che si conclude, al termine del triennio, con la discussione di una tesi finale da parte dei candidati e sulla base dei singoli giudizi espressi dai tutori e coordinatori.

Metodologia di insegnamento

Tutte le esperienze didattiche dovrebbero essere pedagogicamente professionalizzanti e atte a far acquisire le competenze professionali necessarie al processo di cura della persona sana e malata (patient management) Tali competenze sono necessarie per espletare compiti professionali nell'ambito delle funzioni di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, riguardando i campi del sapere, saper fare, saper essere e saper decidere.

In termini generali le esperienze didattiche proposte durante le attività pratiche e/o teoriche devono soddisfare i seguenti principi:

- analisi delle varie modalità di presentazione del problema al medico generalista;
- progettazione di un iter diagnostico ipotetico-deduttivo che tenga conto delle peculiarità dell'approccio in medicina generale, della logica bayesiana e del rapporto costo/beneficio (in termini economici e di invasività nei confronti del paziente);

impostazione ed attuazione di un piano terapeutico (farmacologico, chirurgico, riabilitativo, psicologico, ecc) adeguato al problema secondo i criteri del rapporto costo/beneficio e rischio/beneficio;

predisposizione e realizzazione attiva di un opportuno piano di controlli nel tempo per valutare l'efficacia del trattamento, individuare tempestivamente eventuali eventi avversi da esso provocati e riconoscere precocemente la ricomparsa del problema o la sua progressione;

scelta fra la gestione diretta del problema da parte del medico di medicina generale, la collaborazione con altre figure professionali, il ricorso al ricovero ospedaliero e messa in atto delle diverse modalità assistenziali;

conoscenza degli aspetti contestuali propri della medicina generale, incluse le condizioni di lavoro, la comunità di appartenenza, il ruolo professionale, il quadro normativo;

verifica della fattibilità di interventi preventivi o di screening e loro eventuale attuazione;

pianificazione di progetti di miglioramento della qualità dell'assistenza.

progettazione e realizzazione di progetti di ricerca e di sperimentazione dei farmaci incentrati sulla medicina generale unitamente ad attività di farmacovigilanza.

Il metodo didattico, adeguato al contesto in cui si svolgono i processi educativi e in relazione con gli obiettivi specifici precedentemente identificati, si avvale in particolare di:

attività tutoriale;
grande gruppo;
piccolo gruppo ;
autoistruzione verificata;

La formazione specifica in medicina generale individua nell'attività tutoriale il metodo privilegiato per la didattica, assegnando al medico generalista tutor un ruolo prevalente per il raggiungimento degli obiettivi didattici.

Didattica in gruppo e autoistruzione verificata permettono invece l'acquisizione delle competenze della disciplina impiegando, di volta in volta, le differenti espressioni della tecnica didattica che, utilizzata per il conseguimento degli obiettivi educativi specifici, si avvale dei seguenti supporti:)

lezione;
questionario;
studio individuale;
griglia di analisi;
caso;
role playing;
dimostrazione;
esperienza guidata;
simulazione;
esecuzione diretta/ saggio;
tema, descrizione, progetto;
mappa concettuale.

Valutazione della formazione

Gli aspetti valutativi della formazione specifica rivestono un ruolo essenziale nel percorso formativo e, pur essendo la valutazione uno dei momenti cardine di tutti i processi formativi, essa costituisce anche uno dei problemi più complessi nel panorama della gestione delle risorse umane.

In questo ambito una problematica che si presenta con maggior rilievo è quella di non confondere la valutazione dell'efficacia della formazione con la semplice valutazione di quanto viene percepito da chi è fruitore del percorso formativo (efficacia percepita), in quanto questo tipo di valutazione semplifica e banalizza il significato del processo valutativo.

E' importante dunque definire ed analizzare non solo i risultati ma anche il percorso, programmando e costruendo strumenti valutativi (griglie,questionari,osservazione sul campo, prove pratiche, etc) utili alle verifiche in itinere per i differenti soggetti coinvolti nelle azioni formative.

La valutazione si rivolge ai discenti, ma inevitabilmente coinvolge anche i docenti ed i programmi formativi.

Ciascuno infatti ha interesse a valutare differenti aspetti del problema: la conoscenza, le abilità, i mutamenti indotti dalla formazione, le capacità operative, quelle didattiche, gli aspetti economici e molti altri indicatori al fine di pervenire secondo un concetto moderno alla "determinazione della qualità, efficacia o valore di un programma, progetto, prodotto, processo, obiettivo" in stretto riferimento alle decisioni da prendere, alle revisioni da apportare.

E' necessario quindi programmare un percorso di valutazione onesto, corretto, concreto, oggettivo, orientato essenzialmente ad attuare un confronto tra una situazione di partenza ed una situazione di arrivo considerando sia una valutazione di tipo formativo o diagnostica, cioè che interessa l'apprendimento nel suo verificarsi, sia una valutazione sommativa o certificativa che permette, alla fine dei percorsi formativi, una verifica dello scostamento esistente tra obiettivi dichiarati e risultati ottenuti dallo studente da parte del medico attribuendo al livello raggiunto un giudizio o un punteggio.

Il tutor e i docenti possono contribuire efficacemente alla valutazione sia osservando e dando un feedback allo studente e al medico durante il percorso di apprendimento, sia contribuendo a valutare il raggiungimento di singole competenze.

Obiettivi della formazione

Il processo formativo del medico di medicina generale, secondo quanto previsto dai modelli di integrazione didattica europea ed in conformità con quanto già avviene nella didattica universitaria italiana, sarà espresso mediante l'utilizzo dei Crediti Formativi (CF).

Il CF rappresenta l'unità di misura del lavoro richiesto al discente per l'espletamento dell'attività prescritta dal programma didattico. Ad ogni CF corrispondono circa 25 ore di impegno del discente.

Il percorso formativo deve garantire il raggiungimento delle competenze professionali attraverso una formazione teorica e pratica che includa anche l'acquisizione di competenze comportamentali e che venga conseguita nel contesto lavorativo specifico.

Ore di formazione totali nel triennio	4800 ore = 192 CF
ATTIVITA' DIDATTICHE TEORICHE (Ore di formazione totali nel triennio)	1300 ore = 52 CF
In aula: Lezione frontale/ Questionario/ Griglia di analisi/ Caso/ Role playing/ Dimostrazione, esperienza guidata, simulazione, esecuzione diretta/ Saggio, tema, descrizione, progetto Studio individuale (in misura non superiore al 20% del monte ore totali): Autoapprendimento, approfondimento di argomenti proposti dal tutor, ricerche bibliografiche, preparazione Tesi finale	
ATTIVITA' DIDATTICHE PROFESSIONALIZZANTI	3500 ore = 140 CF
Tirocinio ed Attività presso il MMG	1200 ore = 48 CF
Tirocinio ed Attività presso Ospedale Strutture Specialistiche Territoriali	2300 ore = 92 CF, di cui 12 CF, pari a 300 ore, dedicati ad attività seminariali

Ciò premesso, i 52 CF attribuiti alle attività teoriche del triennio saranno così ripartiti all'interno delle sei competenze definite, con la possibilità di una flessibilità regionale nella misura del 10% dei programmi legata alle particolari linee programmatiche dei piani sanitari e della programmazione regionale.

OBIETTIVI GENERALI

Competenza	Crediti
1 GESTIONE, ORGANIZZAZIONE E MANAGEMENT	4 CF
2 CURA CENTRATA SULLA PERSONA	27 CF
3 ATTIVITA' DI COMUNICAZIONE	8 CF
4 APPROCCIO GLOBALE E BIOPSIOSOCIALE	5 CF
5 ORIENTAMENTO ALLA COMUNITA'	4CF
6 AUDIT E RICERCA , FARMACOVIGILANZA	4 CF

Competenza	Programma
<u>1 GESTIONE, ORGANIZZAZIONE E MANAGEMENT</u>	<p>Fornire un'adeguata accessibilità e disponibilità oraria dello studio;</p> <p>organizzare e gestire in modo appropriato e sostenibile le risorse umane e finanziarie delle équipes multiprofessionali delle AFT e delle UCCP;</p> <p>dotare lo studio di un sistema informativo aggiornato, fruibile e coerente con gli obiettivi professionali della medicina generale;</p> <p>cooperare con le figure professionali coinvolte nell'assistenza primaria e con gli altri specialisti, sviluppando gli approcci multiprofessionali;</p> <p>conoscere ed applicare i principi della "clinical governance" sapendoli assumere come metodo gestionale complessivo;</p> <p>valorizzare le procedure ed i sistemi volti alla sicurezza dei pazienti, secondo le metodiche del "risk management"</p>
<u>2 CURA CENTRATA SULLA PERSONA*</u>	<p>Gestire un'ampia gamma di disturbi, problemi e malattie nei modi in cui si presentano in medicina generale;</p> <p>gestire il trattamento, anche a lungo termine, ed il follow up, favorendo la presa in carico dei propri pazienti;</p> <p>garantire, secondo i propri limiti di competenza, l'assistenza ai pazienti acuti;</p> <p>bilanciare l'evidenza scientifica con l'esperienza professionale e le esigenze del paziente</p> <p>conoscere ed applicare i fondamenti del "disease management ; conoscere indicazioni , controindicazioni ed interazioni delle medicine non convenzionali riconosciute dalla FNOMCeO nell'integrazione della cura della persona.</p>

<p><u>3 ATTIVITA' DI COMUNICAZIONE</u></p>	<p>Strutturare la consultazione;</p> <p>fornire informazioni facilmente comprensibili e spiegare i percorsi ed i reperti clinici;</p> <p>comprendere e gestire adeguatamente gli stati emozionali del paziente;</p> <p>comprendere e gestire adeguatamente i propri stati emozionali;</p> <p>conoscere ed applicare i fondamenti del counselling;</p>
<p><u>4 APPROCCIO GLOBALE E PSICOSOCIALE</u></p>	<p>Conoscere e gestire i problemi complessi ed il "case mix" nel proprio studio ed a domicilio;</p> <p>orientare l'assistenza verso la prevenzione, la promozione della salute ed i corretti stili di vita;</p> <p>conoscere gli "stati del cambiamento" del paziente e saperli interpretare ai fini dell'adesione a stili di vita salutari;</p> <p>valorizzare gli aspetti psicologici e sociali nell'inquadramento clinico del paziente;</p> <p>conoscere la "medicina di genere" sapendone trasporre i principi nella pratica clinica con particolare riguardo alle problematiche relative all'adolescenza ed alla menopausa</p>
<p><u>5 ORIENTAMENTO ALLA COMUNITA'</u></p>	<p>Usare in modo efficiente e sostenibile le risorse disponibili;</p> <p>promuovere e favorire la presa in carico integrata dei propri pazienti, collaborando con gli attori operanti sul territorio;</p> <p>individuare i fattori di rischio lavorativi, sociali ed ambientali per la salute individuale e della collettività</p>
<p><u>6 AUDIT E RICERCA, FARMACOVIGILANZA</u></p>	<p>Saper effettuare una costante verifica sulla propria attività professionale, individuando le criticità delle proprie performance ed intervenendo attivamente sulla loro correzione</p> <p>conoscere i fondamenti di epidemiologia descrittiva in MG</p> <p>individuare, pianificare e condurre attività di ricerca su temi di educazione sanitaria, farmaco-epidemiologia</p> <p>saper stratificare la propria popolazione di assistiti secondo fasce di rischio clinico</p> <p>saper individuare e segnalare le ADR</p>

OBIETTIVI SPECIFICI

Al termine del corso di formazione specifica in medicina generale, il medico deve avere maturato conoscenze teoriche scientifiche e professionali nelle seguenti aree.

1. 1. La cura dei pazienti acuti

Obiettivi:

- saper valutare l'ordine di priorità dei problemi e saper compiere una diagnosi differenziale;
- saper fare della sicurezza del paziente una priorità;
- saper valutare i parametri vitali e le condizioni mentali del paziente;
- saper utilizzare correttamente i farmaci nelle situazioni di emergenza - urgenza;
- saper decidere quando inviare il paziente in ospedale;
- saper praticare il BLS;
- conoscere l'organizzazione dell'emergenza - urgenza sul territorio

con particolare riguardo ai sottoelencati quadri morbosi:

- patologia osteoarticolare acuta
- cefalea e vertigini
- dolori addominali acuti
- dolori toracici acuti
- urgenze cardiologiche
- infezioni acute delle vie respiratorie ed urinarie
- tromboembolismo venoso
- shock, sincopi, lipotimie
- epilessia
- urgenze neurologiche
- dispnea acuta
- anemia acuta
- avvelenamenti e intossicazioni

1. 2. La cura dei pazienti con patologie croniche

Obiettivi:

- saper gestire il paziente con comorbidità, individuando le priorità di intervento e monitorando la compliance del paziente;
- saper gestire le terapie plurifarmacologiche con particolare riguardo alle interazioni tra farmaci ivi compresi i farmaci utilizzati nelle medicine non convenzionali riconosciute dalla FNOMceO;
- conoscere e saper applicare i valori di sensibilità, specificità e costo/beneficio delle indagini diagnostiche;
- saper leggere ed interpretare un elettrocardiogramma
- saper leggere ed interpretare una spirometria;
- saper interpretare la diagnostica per immagini di primo livello;
- conoscere le indicazioni ed i limiti delle indagini di secondo livello, sapendone interpretare i referti
-

con particolare riguardo ai seguenti quadri morbosi:

- asma e BPCO
- rischio cardiovascolare (ipertensione, obesità, insufficienza venosa a rischio - TEV, ...)
- cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco
- dolore osteoarticolare cronico
- patologia neurologica cronica inabilitante
- patologia oncologica
- disturbi dell'alvo, dispepsia, patologie ano-rettali
- disturbi genito-urinari
- disfunzioni sessuali

- malattie della tiroide
- disturbi psichici
- diabete
- nefropatie croniche
- patologie reumatologiche

1. 3. La cura del paziente anziano fragile

Obiettivi:

- Conoscere e saper gestire i problemi specifici dell'età avanzata con particolare riguardo ai seguenti quadri morbosi: demenze, danni da immobilizzazione, ictus, arteriopatia periferica, rischio TEV incontinenza,
- Conoscere e saper gestire correttamente i farmaci nel paziente anziano
- Saper pianificare adeguate strategie di riabilitazione, controllandone l'andamento
- Saper valutare lo stato nutrizionale
- Saper valutare la funzione psichica e cognitiva
- Saper gestire la relazione col care-giver

1. 4. La cura dei pazienti terminali

Obiettivi:

- Conoscere i principi e le finalità delle cure palliative e la loro applicazione anche ai pazienti non oncologici
- Saper comunicare col paziente, i familiari, il care-giver, gli specialisti di riferimento
- Saper coordinare i diversi soggetti sanitari e sociali afferenti all'assistenza del terminale
- Saper trattare il sintomo dolore (farmaci, vie di somministrazione ecc.)
- Conoscere le implicazioni etiche (accanimento terapeutico, prevenzione della richiesta eutanasica ecc.)

1. 5. Alcolismo e dipendenze

Obiettivi:

- Riconoscere e gestire in modo coordinato e continuativo con i servizi del Servizio sanitario nazionale e con i gruppi di mutuo aiuto i bevitori a rischio, i casi di abuso alcolico, la dipendenza e la sindrome di astinenza
- Conoscere i meccanismi e gli stati dell'addiction
- Riconoscere e gestire i casi di sospetta dipendenza da sostanze d'abuso e di dipendenza senza sostanze (gambling ecc.)
- Prevenire e gestire le complicanze infettive
- Saper praticare un appropriato intervento di disassuefazione dal fumo.

Attività didattiche professionalizzanti

Secondo quanto previsto dalla attuale normativa il monte ore complessivo della formazione pratica è pari a 2300 ore (92 crediti) da svolgersi presso strutture del Servizio sanitario nazionale e pari a 1300 ore (52 crediti) da svolgersi presso lo studio di un medico di medicina generale. Tenuto conto di quanto indicato all'articolo 26, comma 2, lettere a-f, e comma 4 del medesimo articolo l'acquisizione dei crediti formativi da parte dei discenti è così distribuita:

a) un periodo di **formazione in medicina clinica e medicina di laboratorio**, articolato in almeno sei mesi effettuato presso strutture ospedaliere, pubbliche o equiparate, individuate a tale scopo dalla regione, nonché in centri di cure primarie quali day-hospital e ambulatori delle aziende unità sanitarie locali, con attribuzione alle stesse della responsabilità della formazione. Il periodo comprende un'attività clinica guidata ed un'attività di partecipazione a seminari su argomenti di metodologia clinica, neurologia e psichiatria, medicina interna, terapia medica, medicina di

urgenza, oncologia medica, geriatria e patologia clinica⁽³¹⁾ Tale formazione prevede l'acquisizione di 24 CF.

b) un periodo di **formazione in chirurgia generale**, articolato in almeno tre mesi, effettuato sempre presso le strutture indicate alla lettera a), comprendente: attività clinica guidata ed attività di partecipazione a seminari su metodologia clinica, chirurgia generale, chirurgia d'urgenza⁽³²⁾; area chirurgica: chirurgia generale Tale formazione prevede l'acquisizione di 12 CF.

c) un periodo di **formazione nei dipartimenti materno-infantili**, articolato in almeno quattro mesi, effettuato sempre nelle strutture indicate alla lettera a) e nelle strutture territoriali comprendenti: attività clinica guidata ed attività di partecipazione a seminari di pediatria generale, terapia pediatrica, neuropsichiatria infantile, pediatria preventiva (33); dipartimento materno infantile : Tale formazione prevede l'acquisizione di 16 CF di cui almeno 6 CF in pronto soccorso pediatrico e 10 CF negli ambulatori territoriali o presso i pediatri di libera scelta ;

d) un periodo di formazione, articolato in dodici mesi, effettuato presso un ambulatorio di un medico **di medicina generale** convenzionato con il servizio sanitario nazionale, o presso una AFT, comprendente attività medica guidata ambulatoriale e domiciliare; Tale formazione prevede l'acquisizione di 48 CF

e) un periodo di formazione, articolata in almeno sei mesi, effettuato presso strutture di base **dell'unità sanitaria locale** sul territorio con il coordinamento del responsabile delle unità operative, comprendente attività pratica guidata presso distretti, UCCP, consultori, ambulatori e laboratori, attività di partecipazione a seminari in medicina preventiva, igiene ambientale, medicina del lavoro ed igiene e profilassi⁽³⁵⁾; **Tale formazione prevede l'acquisizione di 24 CF, di cui 12 nella continuità assistenziale.**

f) un periodo di formazione **in ostetricia e ginecologia**, con attività clinica guidata ed attività di partecipazione a seminari, articolato in almeno due mesi effettuato presso le strutture indicate alla lettera, Tale formazione prevede l'acquisizione di 8 CF di cui 4 CF presso le strutture ospedaliere e 4 CF nelle strutture territoriali,^{(36) (37)}

g) un periodo di formazione articolato in almeno tre mesi presso i dipartimenti di emergenza ed urgenza . Tale formazione prevede l'acquisizione di 12 CF .

I 92 crediti del corso attribuiti alle attività pratiche e professionalizzanti da svolgersi presso strutture del Servizio sanitario nazionale, così come sopra ripartiti, comprendono attività seminariali per complessivi 12 CF e sono passibili di parziale flessibilità da parte delle regioni nella misura del 10% legata alle eventuali linee programmatiche dei piani sanitari e della programmazione regionale.

Gli obiettivi assistenziali della medicina generale sono in costante evoluzione in quanto il Servizio sanitario nazionale affida nuovi compiti ai professionisti che vi operano. Si cita, a mero titolo esemplificativo, la gestione delle patologie croniche, la collaborazione con la rete delle cure palliative, la riduzione degli accessi impropri al Pronto Soccorso, l'utilizzo di tecnologie quali l'ecografia direttamente negli ambulatori.

Al fine di garantire la congruenza e l'attualità del core curriculum del corso di formazione specifica in medicina generale al rapido mutamento del contesto sociale, dei bisogni sanitari, dell'epidemiologia delle malattie, delle strategie di protezione della salute dei modelli organizzativi occorre prevedere una costante manutenzione dello stesso da parte del Ministero della Salute e delle Regioni e Province Autonome, almeno ogni sei anni ossia non oltre due trienni formativi.

I contenuti formativi del presente documento si applicheranno a partire dal triennio formativo 2014/2015 – 2016/17.

Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2: le incretine e i SGLT2 inhibitors. Tutte le informazioni utili per il medico di medicina generale



Prima parte

Gerardo Medea¹, Umberto Valentini²

¹ Responsabile nazionale settore metabolismo-nutrizione e prevenzione SIMG; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG

² Responsabile Unità di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia

Introduzione

Nello sviluppo del diabete tipo 2 (DM2) sono stati identificati ben otto diversi difetti fisiopatologici, definiti "l'inquietante ottetto" ¹ (Fig. 1).

Oggi disponiamo di farmaci antidiabetici in grado di agire positivamente su tutti questi difetti (oltre all'acarbiosio che riduce l'assorbimento del glucosio a livello intestinale).

Per oltre 40 anni la terapia del DM2 è stata praticamente sostenuta da due soli farmaci: le sulfaniluree (azione sulla ridotta secrezione insulinica) e le biguanidi (azio-

ne sull'aumentata produzione epatica e sul ridotto utilizzo periferico del glucosio). Negli anni '90 sono entrati in commercio i tiazolidinedioni (azione sull'aumento della lipolisi e l'iperproduzione epatica di glucosio), gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (che riducono l'assorbimento del glucosio a livello intestinale), le glinidi (che agiscono come le sulfaniluree) e, infine, nei primi anni del nuovo millennio, le incretine e gli SGLT2 inhibitors. Altri farmaci con effetto sui neurotrasmettitori centrali sono in fase di sperimentazione (dopamino-agonisti).

In questo articolo (suddiviso in tre parti)

saranno discusse le caratteristiche farmacodinamiche, l'efficacia, la sicurezza e i criteri di utilizzo nella pratica clinica dei farmaci antidiabetici più recenti (incretine e SGLT2 inhibitors) (le altre due parti saranno pubblicate nei prossimi 2 fascicoli della Rivista, nella medesima rubrica *Prescrivere*).

Incretine

Meccanismo d'azione

Il glucosio somministrato per via orale provoca una risposta insulinemica nettamente superiore rispetto alla somministrazione di un uguale carico di glucosio per via endovenosa: questo è il cosiddetto "effetto incretinico" responsabile, nei soggetti non diabetici, di più del 50% della secrezione insulinica totale in risposta al pasto ².

Tale effetto fisiologico è sostenuto da due sostanze ormonali peptidiche (dette appunto "incretine"), prodotte dal tratto gastrointestinale, in risposta all'ingestione degli alimenti: il GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) e il GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*).

Il GIP, prodotto dalle cellule K del duodeno e digiuno in risposta all'ingestione di carboidrati e lipidi, è in grado di inibire la secrezione acida gastrica e di stimolare la secrezione pancreatica di insulina.

Il GLP-1 è prodotto dalle cellule neuroendocrine L dell'intestino tenue distale e

FIGURA 1.

Gli otto difetti fisiopatologici responsabili del DM2 (da Kruger et al., 2010, mod.) ¹.

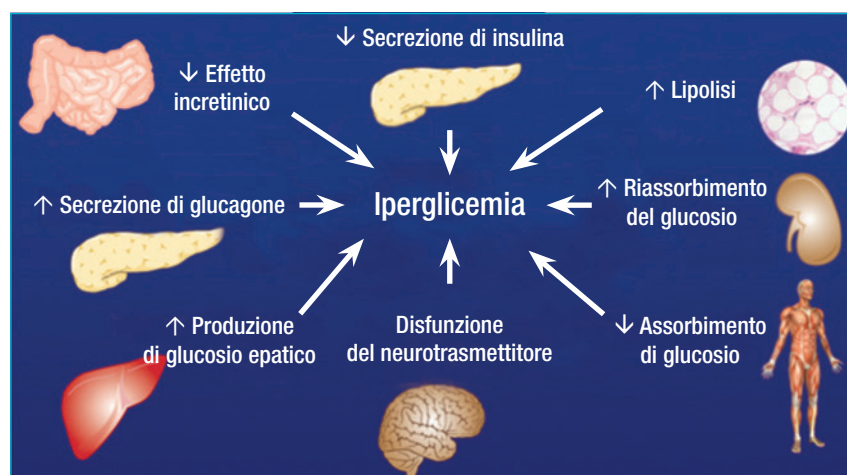
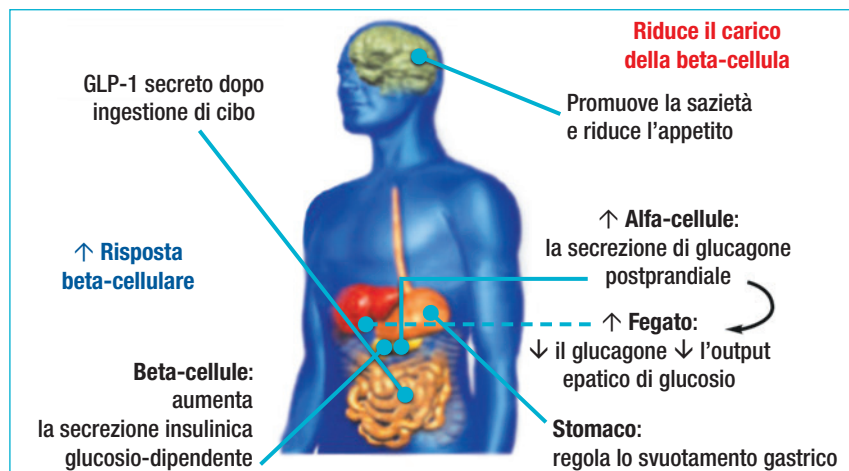


FIGURA 2.

Ruolo fisiologico regolatorio delle incretine (da Nielsen, 2005⁶; Formoso e Consoli, 2006, mod. 7).



del colon, pochi minuti dopo l'assunzione di un pasto^{2,3}. Si lega a recettori specifici presenti nelle isole pancreatiche, nel tessuto nervoso e in altre sedi, stimolando in maniera glucosio-dipendente (a differenza delle sulfaniluree) la secrezione insulinica e inibendo la secrezione di glucagone; riduce, inoltre, la produzione epatica di glucosio, rallenta lo svuotamento gastrico e riduce l'appetito (poiché induce un senso di sazietà), legandosi ai recettori presenti nel centro della fame a livello ipotalamico^{4,5}. Il ruolo regolatorio fisiologico delle incretine è riassunto nella Figura 2.

Il GLP-1 e il GIP vengono rapidamente degradati (in pochi minuti) dall'enzima dipeptidil-peptidasi (DPP-4), un'aminopeptidasi di membrana ampiamente espressa in molti tessuti. È ormai ampiamente documentato che i soggetti affetti da DM2 presentano una notevole ridotta secrezione di GLP-1 in risposta al pasto e un aumento paradossale della secrezione pancreatica di glucagone, che contribuisce all'iperglicemia postprandiale, attraverso l'aumentata sintesi epatica di glucosio⁸. Per superare il limite all'uso clinico del GLP-1 "nativo", rappresentato dalla breve emivita (< 2 minuti dopo somministrazione

per via endovenosa), dovuta all'azione della proteasi DPP-4⁵, sono state intraprese due strategie farmacologiche: l'uso di molecole con analogia strutturale al GLP-1 nativo, ma resistenti alla degradazione enzimatica (*GLP-1 Receptor Agonists*) e farmaci inibitori della DPP-4, che prolungano l'emivita del GLP-1 nativo (gliptine).

I due approcci conducono a risultati clinici differenti: con gli analoghi del GLP-1 si ottiene, infatti, una stimolazione sovra-fisiologica del recettore del GLP-1, senza intervenire sul GIP; al contrario, gli inibitori della DPP-4 determinano un incremento moderato dei livelli circolanti sia di GLP-1 sia di GIP, più evidente nelle fasi post-prandiali, sfruttando la secrezione endogena di questi ormoni. Inoltre, mentre i GLP-1 RA sono peptidi di discrete dimensioni, che necessitano di somministrazione per via parenterale (sottocutanea), gli inibitori della DPP-4 sono molecole di dimensioni assai minori, adatte alla somministrazione per via orale⁹. Ciò si traduce anche in altre differenze sul diverso profilo di tollerabilità (gli analoghi del GLP-1 inducono in maniera dose-dipendente nausea e vomito, che non si osservano con gli inibitori della DPP-4) e dal diverso effetto sul peso corporeo (ridotto in maniera considerevole dal trattamento con i GLP-1 RA e non modificato dagli inibitori della DPP-4), in una moderata maggiore riduzione dei valori di HbA_{1c} (0,4-1,7% vs 0,6-1,0%) con i GLP-1 RA⁵.

TABELLA 1.

Principali differenze tra GLP-1 RA e DPP-4 inibitori (da Verspohl, 2009²; Giandalia et al., 2014⁹).

Proprietà/Azioni	Analoghi del GLP-1	Inibitori della DPP-4
Via di somministrazione	Sottocutanea	Orale
Livelli di GLP-1	Farmacologici	Fisiologici
Bersaglio	Unico: recettore del GLP-1	Multipli: GLP-1, GIP, altri ormoni gastrointestinali, citochine, neuropeptidi, chemochine
Secrezione insulinica	Stimolata	Stimolata
Secrezione di glucagone	Inibita	Inibita
Svuotamento gastrico	Rallentato	Nessuno/scarso effetto
Peso corporeo	Diminuito	Neutrale
Appetito	Ridotto	Scarsamente influenzato
Riduzione HbA _{1c}	0,4-1,7%	0,6-1,0%
Rischio ipoglicemia	Ridotto	Raramente influenzato
Disturbi gastrointestinali	Nausea e vomito	Assenti

TABELLA II.

Gliptine in commercio in Italia anche in associazione.

Principio attivo	Nome commerciale	Confezioni disponibili	Dosaggio giornaliero
Sitagliptin	Januvia Xelevia Tesavel	Cpr 100 mg Cpr 50 mg Cpr 25 mg	1 cpr
Vildagliptin	Galvus	Cpr 50 mg	1 cpr x 2
Saxagliptin	Onglyza	Cpr 2,5 e 5 mg	1 cpr
Linagliptin	Trajenta	Cpr 5 mg	1 cpr
Alogliptin	Vipidia	Cpr 6,25-12,5-25 mg	1 cpr
Metformina e sitagliptin	Janumet Efficib Velmetia	Cpr 1000 mg + 50 mg Cpr 850 mg + 50 mg	1 cpr x 2
Metformina e vildagliptin	Eucreas	Cpr 1000 mg + 50 mg Cpr 850 mg + 50 mg	1 cpr x 2
Metformina e saxagliptin	Komboglyze	Cpr 1000 + 2,5 mg Cpr 850 + 2,5 mg	1 cpr x 2
Pioglitazone e alogliptin	Incresync	Cpr 30 + 25 mg Cpr 30 + 12,5 mg	1 cpr
Metformina e linagliptin	Jentadueto	Cpr 1000 + 2,5 mg Cpr 850 + 2,5 mg	1 cpr x 2
Metformina e alogliptin	Vipdomet	Cpr 1000 + 12,5 mg Cpr 850 + 12,5 mg	1 cpr x 2

Le principali differenze osservate tra DPP-4 inibitori e GLP-1 RA sono riassunte nella Tabella I.

I DPP-4 inibitori (gliptine)

Efficacia

Attualmente in Italia sono in commercio cinque diverse gliptine, oltre alle loro rispettive combinazioni con metformina e una con pioglitazone (Tab. II).

Gli inibitori della DPP-4 sono farmaci che in pazienti con DM2, assunti per via orale in mono-somministrazione, sono capaci di indurre un significativo miglioramento del compenso metabolico (riduzione della HbA_{1c} di 1,0-1,5%), dipendente dal valore di partenza dell'emoglobina glicata¹⁰.

I diversi studi di confronto hanno dimostrato che l'efficacia dei DPP-4 inibitori è lievemente inferiore alle sulfaniluree a breve termine¹¹, ma uguale a lungo termine; lievemente inferiore ai GLP-1 agonisti¹² e uguale o inferiore al pioglitazone¹³.

Sicurezza

La terapia con DPP-4 inibitori non si associa a un aumento del peso corporeo e a un rischio

di ipoglicemia (a meno che esse non siano associate ad antidiabetici che invece hanno tale rischio come le sulfaniluree e l'insulina)¹⁴. A causa di un segnalato possibile aumento del rischio di pancreatite (osservato in qualche trial di outcome cardiovascolari (CV)¹⁵, ma non nei trial di fase 3¹⁶ e negli studi osservazionali¹⁷), questi farmaci sono controindicati nei pazienti con pancreatiti in atto o pregresse. La sicurezza CV è stata valutata in tre diversi trial con sitagliptin, alogliptin e saxagliptin¹⁸⁻²⁰, nei quali non è emerso nessun aumentato rischio di incidenti CV maggiori e di mortalità CV. Il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto, ma statisticamente significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica.

Le gliptine possono essere usate nei pazienti con insufficienza renale cronica con attento monitoraggio e adeguamento del dosaggio con un GFR < 50 ml/min (tranne per il linagliptin) e fino alla dialisi (tranne per il saxagliptin) (Fig. 2).

Le schede tecniche delle gliptine riportano un basso potenziale di interazioni con altri farmaci e ciò ne aumenta la maneggevolezza nei pazienti in politerapia.

Gli effetti collaterali più frequentemente

riportati (con differenze tra le varie molecole) e in caso di mono-somministrazione sono: la cefalea, la nausea, le vertigini, la nasofaringite e il dolore addominale.

Possibili associazioni delle gliptine con altri antidiabetici

L'uso in monoterapia è consentito (tranne per alogliptin) solo nel caso in cui la metformina è controindicata o non tollerata. La rimborsabilità SSN invece in monoterapia (e con esclusione di alogliptin) è consentita solo in caso di IRC con GFR < 50 ml/min e con emoglobina glicata ≥ 7% (53 mmol/mol).

In duplice terapia è possibile associare sidagliptin, vildagliptin, saxagliptin e alogliptin con metformina o sulfanilurea o pioglitazone o insulina basale; solo con metformina o insulina basale per il linagliptin. L'uso in triplice terapia è possibile secondo la Tabella III (in base alle rispettive schede informative).

GLP-1 RA (Receptor Agonists)

Efficacia

Attualmente sono in commercio in Italia quattro GLP-1 RA: exenatide, liraglutide, lixisenatide e dulaglutide, con altrettanti

FIGURA 2.

Utilizzo delle gliptine, dei GLP-1 RA e dei SGLT2 inibitori nell'insufficienza renale cronica (tratta ²¹ e modificata in base alle schede tecniche dei singoli farmaci).

eGFR fino a (ml/m ² *1,73m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Gliptine										
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Vildagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Saxagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1 agonisti										
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Dulaglutide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliflozine										
Dapaglifozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Empaglifozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Canaglifozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose
 Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi
 Rosso: controindicato

Sitagliptin: con GFR tra 50 e 30 ml/min ridurre a 50 mg/die; < 30 ml/min ridurre a 25 mg/die
 Vildagliptin: con GFR < 50 ml/min ridurre a 50 mg/die
 Saxagliptin: con GFR tra 50 e 15 ml/min ridurre a 2,5 mg die; Controindicata < 15 ml/min
 Linagliptin: nessun aggiustamento della dose
 Alogliptin: con GFR tra 50 e 30 ml/min ridurre a 12,5 mg die; < 30 ml/min ridurre a 6,25 mg die

Exenatide: con GFR tra 50 e 30 ml/min incrementare con cautela da 5 mcg a 10 mcg. Non utilizzare < 30 ml/min
 Exenatide LAR: con GFR tra 50 e 30 ml/min ci sono esperienze d'uso limitate (per cui non è raccomandato uso); non utilizzare con GFR <30 ml/min
 Liraglutide: Non è richiesta nessuna correzione fino a GFR >15 ml/min. Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con uno stadio finale della funzionalità renale perciò non se n'è raccomanda l'uso
 Lixisenatide: nessuna modifica fino a GFR >30 ml/min. Controindicata <30 ml/min
 Dulaglutide: con GFR fino a 30 ml/min nessun aggiustamento terapeutico. Non utilizzare con GFR <30 ml/min

Dapaglifozin: controindicato se GFR < 60 ml/min
 Empaglifozin: Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 10 mg die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco
 Canaglifozin: Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se GFR supera 60 ml/min; tra 60 e 45 ml/min ridurre il dosaggio a 100 mg die. Se, durante la terapia, GFR scende sotto 45 ml/min, sospendere il farmaco

nomi commerciali. Esiste anche una formulazione a lunga durata di azione dell'exenatide (*Long-Acting Release* = LAR) che rende possibile la somministrazione di una sola dose settimanale e due associazioni con insulina basale (liraglutide + degludec e lixisenatide + glargine) (Tab. IV). Sono tutti farmaci che necessitano della somministrazione per via sottocutanea (con gli stessi aghi usati per l'insulina).

Tenuto conto delle loro caratteristiche farmacocinetiche, i diversi GLP-1 RA possono essere classificati in due grandi categorie:

a) a breve durata di azione (exenatide che deve essere somministrato due volte al dì e lixisenatide, somministrato una volta al dì): mostrano un effetto più marcato sul rallentamento dello svuotamento gastrico ²², che si traduce in una maggiore riduzione dell'incremento

to della glicemia postprandiale in concomitanza con il pasto prima del quale viene eseguita la somministrazione;

b) a lunga durata d'azione (liraglutide che si somministra una volta al dì, l'exenatide LAR e la dulaglutide che si somministrano 1 volta la settimana):

- inducono una maggiore riduzione della HbA_{1c} e della glicemia a digiuno rispetto a quelli a breve durata d'azione;
- presentano una minore incidenza di nausea ²³⁻²⁷;
- sembrano aver un maggior effetto protettivo dal punto di vista del rischio cardiovascolare (RCV) (vedi dopo).

I GLP-1 RA, in monoterapia, sono più efficaci delle sulfoniluree ²⁸ e della metformina ²⁹. Nel caso, per esempio, dell'exenatide in tre studi randomizzati in aggiunta alla metformina o a una sulfonilurea o a tutti e due i farmaci in associazione, dopo 30 settimane di trattamento si è ottenuta una riduzione media della HbA_{1c} di circa 0,9 punti percentuali (in circa 1000 pazienti randomizzati nei vari bracci dei tre studi) ³⁰⁻³².

Il trattamento con GLP-1 RA induce un significativo calo ponderale ³³⁻³⁶ che, per esempio, nella metanalisi di Vilsboll è stato in media di 2,8 kg.

In tutti e tre questi studi il calo ponderale risultava progressivo e dose-dipendente; esso è stato di quasi 2 kg nei soggetti nei quali il farmaco era associato a sulfonilurea o a sulfonilurea + metformina e raggiungeva i 3 kg nei pazienti nei quali il farmaco era associato a metformina. Nel prolungamento dello studio sino a 82 settimane, gli effetti su HbA_{1c} e sul peso sono stati mantenuti. Altri effetti clinici di questi farmaci sono in fase di verifica, come la prevenzione della comparsa e la progressione della nefropatia diabetica (forse anche mediato dal miglioramento del controllo glicemico) e i possibili effetti favorevoli sulla steatoepatite non alcolica ottenuti con liraglutide ³⁷.

Infine, una serie di studi hanno dimostrato che i GLP1 RA esercitano un effetto "protettivo" sulla beta-cellula. Exenatide ha dimostrato, per esempio, di essere in grado di indurre un recupero della prima fase della secrezione insulinica in soggetti con diabete tipo 2 ³⁸ e di promuovere la proliferazione beta-cellulare e la neogenesi insulare da cellule precursori sia in vitro sia in vivo ³⁹.

TABELLA III.

Combinazioni autorizzate delle diverse gliptine secondo le rispettive schede informative (ultimo aggiornamento e consultazione del 16 aprile 2019).

Farmaco	In monoterapia	In duplice terapia	In triplice terapia
Sitagliptin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina + pioglitazone Metformina e insulina basale
Vildagliptin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina e insulina basale
Saxagliptin	Se metformina CI o non tollerata ³	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina e insulina basale
Linagliptin	Se metformina CI o non tollerata	Metformina insulina basale	Metformina + sulfanilurea Metformina e insulina basale
Alogliptin	Indicazione non presente in scheda tecnica ¹	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone ² Metformina e insulina basale

¹ Non rimborsabile SSN secondo PT AIFA (aggiornamento 9-1-2018). ² Indicazione estrapolata dal PT AIFA (aggiornamento 9-1-2018). ³ Indicazione non presente in scheda tecnica ma prevista dal PT AIFA.

Il trattamento con GLP1 RA riduce in modo significativo la pressione arteriosa⁴⁰⁻⁴¹.

La liraglutide nello studio LEADER condotto su pazienti ad alto rischio CV, in maggioranza in prevenzione secondaria ma con eventi pregressi non recenti, ha ottenuto una riduzione significativa degli eventi CV maggiori e della mortalità totale e CV⁴². Per questo motivo la liraglutide è fortemente raccomandata nei pazienti con pregressi eventi CV maggiori.

La lixisenatide nello studio ELIXA, condotto in pazienti con recenti eventi CV maggiori, non ha mostrato alcun incremento nell'incidenza di nuovi eventi rispetto al placebo⁴³. L'exenatide settimanale nello studio EXSCCEL⁴⁴, su pazienti in maggioranza in prevenzione secondaria, ha prodotto una riduzione significativa della mortalità, mentre per gli eventi CV maggiori si è osservato un trend verso la riduzione, che non ha raggiunto la significatività ($p = 0,06$).

La dulaglutide⁴⁵ in un trial del 2016 ha mostrato una tendenziale riduzione dell'incidenza di eventi CV maggiori, che non ha raggiunto la significatività per insufficiente numerosità del campione.

Nel loro complesso, questi dati suggeriscono

TABELLA V.

LP-1 RA in commercio in Italia, anche in associazione con insuline.

Principio attivo	Nome commerciale	Confezioni	Dosaggio giornaliero/settimanale
Exenatide	Byetta	5-10 mcg x dose in penna preriempita da 60 dosi cd	5-10 mcg x 2/die
Liraglutide	Victoza Saxenda	0,6 mg x dose in penne preriempite da 30 dosi 0,6 mg (no SSN) ¹	0,6-1,2-1,8 mg x 1/die
Exenatide LAR	Bydureon	Flaconi o penne monodose da 2 mg (x 4 dosi)	2 mg 1 volta la settimana
Lixisenatide	Lyxumia	Penne da 10 (dose start) o 20 mcg x dose	10 (iniziale)-20 mcg 1/die
Dulaglutide	Trulicity	Penne monodose da 0,75-1,5 mg	0,75 mg (monoterapia) 1,5 mg (in associazione) 1 volta a settimana
Insulina degludec e liraglutide	Xultophy	Penne preriempite da 3 ml (ogni ml 100 UI di degludec e 3,6 mg liraglutide)	1 dose die (1 UI = 0,036 di liraglutide). Dose massima die = 50 UI degludec con 1,8 mg liraglutide
Insulina glargine e lixisenatide	Suliqua	Penne da 100 U/ml di glargine + 50 o 33 mcg/ml di lixisenatide	1 dose die: la penna eroga dosi unitarie da 10-40 UI glargine in associazione con 5-20 mcg di lixisenatide o 30-60 UI glargine in associazione con 10-20 mcg di lixisenatide

¹ Per la gestione del peso corporeo in pazienti adulti con BMI iniziale ≥ 30 kg, o ≥ 27 (sovrappeso) in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso quali disglucemia (pre-diabete o diabete mellito tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno. Il trattamento (da 0,6 a 3 mg/die) deve essere interrotto dopo 1-2 settimane alla dose di 3,0 mg/die se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del peso corporeo iniziale.

un effetto protettivo sul piano CV, almeno per i GLP1-RA a lunga durata d'azione. Per le stesse ragioni di recente (2018) l'AIFA ha modificato le regole per la rimborsabilità di questi farmaci attraverso il PT *web-based* (vedi dopo).

Sicurezza

Il trattamento con GLP1-RA non si associa a ipoglicemia, a meno che non sia combinato con sulfoniluree o insulina⁴⁶.

Gli effetti avversi più frequenti sono la nausea e il vomito, ma in genere sono lievi e generalmente transitori, più frequenti nelle settimane iniziali di trattamento²³⁻²⁶ e con le molecole a più breve durata d'azione.

Come per i DPP-4 inibitori, anche per i GLP-1 RA è stata suggerita la possibilità di un'associazione con la pancreatite; sebbene i trial randomizzati⁴⁷ e gli studi osservazionali⁴⁸ non abbiano a oggi confermato tale associazione, l'uso degli agonisti GLP1 è controindicato nei pazienti con pancreatite in atto o pregressa. Nei pazienti con insufficienza renale cronica (Fig. 2):

- exenatide: con GFR tra 50 e 30 ml/min incrementare con cautela da 5 mcg a 10 mcg. Non utilizzare < 30 ml/min;
- exenatide LAR: con GFR tra 50 e 30 ml/min ci sono esperienze d'uso limitate (per cui non è raccomandato uso); non utilizzare con GFR < 30 ml/min;
- liraglutide: non è richiesta nessuna correzione fino a GFR > 15 ml/min. Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con uno stadio finale della funzionalità renale perciò non se n'è raccomanda l'uso;
- lixisenatide: nessuna modifica fino a GFR > 30 ml/min. Controindicata < 30 ml/min;
- dulaglutide: con GFR fino a 30 ml/min nessun aggiustamento terapeutico. Non utilizzare con GFR < 30 ml/min.

Associazioni possibili dei GLP-1 RA con altri antidiabetici (Tab. V)

La possibilità d'uso in monoterapia è espressamente citata nella scheda solo per la dulaglutide (essa però non è rimborsata dal SSN). Per tutti GLP-1 RA sono possibili le associazioni in duplice terapia con metformina, sulfoniluree e pioglitazone. L'associazione con insulina basale non è indicata per l'exenatide LAR. Per le triplici terapie, consultare la Tabella V.

TABELLA V.

Combinazioni autorizzate dei GLP-1 RA secondo le rispettive schede informative (ultimo aggiornamento e consultazione del 16 aprile 2019).

Farmaco	In monoterapia	In duplice terapia	In triplice terapia
Exenatide	Non presente sulla scheda	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale ¹	Metformina + sulfonilurea Metformina + pioglitazone Metformina e insulina basale ¹ Pioglitazone e insulina basale ¹
Exenatide LAR	Non presente sulla scheda	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina + sulfonilurea Metformina e pioglitazone
Liraglutide	Se metformina CI o non tollerata ¹	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina + sulfonilurea Metformina e insulina basale
Lixisenatide	Non presente sulla scheda	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina + sulfonilurea Metformina e insulina basale
Dulaglutide	Se metformina CI o non tollerata ¹	Metformina Sulfonilurea Pioglitazone Insulina basale	Metformina e pioglitazone Metformina + sulfonilurea Metformina e insulina basale

¹ Non rimborsabile SSN secondo PT AIFA (aggiornamento 31-7-2018).

Alcune associazioni pur espressamente citate nella scheda sono citate in base al PT AIFA.

L'articolo continua con la 2ª parte nel prossimo numero.

Conflitto di interessi

Gerardo Medea ha ricevuto negli ultimi due anni un grant come consulente per la partecipazione a Board Scientifici da parte di AstraZeneca.

Bibliografia

- 1 Kruger DF, Bode B, Spollett GR. *Understanding GLP-1 analogs and enhancing patients success*. Diabetes Educ 2010;36(Suppl 3):44S-72S.
- 2 Verspohl EJ. *Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*. Pharmacol Ther 2009;124:113-38.
- 3 Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. *Reduced incretin effect in type 2 (non insulin-dependent) diabetes*. Diabetologia 1986;29:46-52.
- 4 Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al. *Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats*. Am J Physiol 1996;271:R848-56.
- 5 Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists*

and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-705.

- 6 Nielsen LL. *Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes*. Drug Discov Today 2005;10:703-10.
- 7 Formoso G, Consoli A. *Incretine e trattamento del diabete mellito tipo 2*. Il Diabete 2006;18(4).
- 8 Basu A, Dalla Man C, Basu R, et al. *Effects of type 2 diabetes on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, and postprandial glucose metabolism*. Diabetes Care 2009;32:866-72.
- 9 Giandalia A, Romeo EL, Zingale R, et al. *Gl standard di cura terzo step: incretina + metformina*. MeDia 2014;14:216-23.
- 10 Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. *Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis*. Diabetes Obes Metab 2012;14:762-7.
- 11 Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. *The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2015;109:378-88.
- 12 Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al.

- Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:849-58.
- 13 Liu SC, Chien KL, Wang CH, et al. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. *Endocr Pract* 2013;19:980-8.
 - 14 Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
 - 15 Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016 Sep 22. pii: dc151707.
 - 16 Li Y, Hu Y, Ley SH, et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care* 2014;37:3106-13.
 - 17 Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, et al. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine* 2015;48:461-71.
 - 18 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
 - 19 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
 - 20 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
 - 21 Standard di cura italiani per la cura del diabete mellito 2018. http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf (ultimo accesso 25 aprile 2019).
 - 22 Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:642-9.
 - 23 Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
 - 24 Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. *Lancet* 2013;381:117-24.
 - 25 Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1301-10.
 - 26 Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (Get-Goal-X). *Diabetes Care* 2013;36:2945-51.
 - 27 Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159-67.
 - 28 Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
 - 29 Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014;37:2168-76.
 - 30 Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
 - 31 Edwards CM, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E155-61.
 - 32 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
 - 33 Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.
 - 34 Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:762-7.
 - 35 Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
 - 36 Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e001986.
 - 37 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
 - 38 Nielsen LL. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today* 2005;10:703-10.
 - 39 Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;117:77-88.
 - 40 Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e001986.
 - 41 Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:737-49.
 - 42 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
 - 43 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
 - 44 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
 - 45 Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, et al. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:38.
 - 46 Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.
 - 47 Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;15;348:g2366.
 - 48 Wang T, Wang F, Gou Z, et al. Using real-world data to evaluate the association of incretin-based therapies with risk of acute pancreatitis: a meta-analysis of 1,324,515 patients from observational studies. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:32-41.
 - 49 Assaloni R, et al. Documento su SGLT2 inibitori a cura di AMD. *Il Giornale di AMD* 2015;18; 2S:22-48.

L'esame obiettivo cardiotoracico simulato

Augusto Zaninelli¹, Damiano Parretti²

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

Le malattie cardiovascolari rappresentano l'area clinica in cui maggiormente si avverte la necessità dello sviluppo di risposte assistenziali efficaci e sostenibili, nel cui ambito il medico deve svolgere un ruolo determinante, contribuendo a mettere in atto strategie gestionali condivise dalle diverse professionalità sanitarie e sostenute a livello istituzionale.

Ciò sia per l'elevato impatto epidemiologico e socioeconomico sia per la globale insufficienza delle attuali risposte assistenziali ai bisogni di questi pazienti (disomogeneità culturale e organizzativa, assistenza discontinua e frammentaria ecc.).

Le malattie cardiovascolari (CVD - *cardiovascular diseases*) sono la prima causa mondiale di morte: la maggior parte delle persone muore ogni anno più di CVD che per qualsiasi altra causa. Nel 2016 si stima siano morte per CVD circa 17,9 milioni di persone, rappresentando il 31% della mortalità mondiale. Di queste morti, l'85% è stato causato da infarto e ictus.

Il 10% del carico mondiale di malattia (*global disease burden*) misurato in DALYs (*disability-adjusted life year*) è dovuto a malattie cardiovascolari e le CVD sono responsabili di 151.377 milioni di DALYs, dei quali 62.587 milioni sono dovuti in particolare a patologie coronariche e 46.591 milioni a patologie cerebrovascolari.

Il peso delle CVD a oggi sta crescendo sempre di più sia per la difficoltà di controllare adeguatamente i fattori di rischio quali l'obesità, la dieta scorretta, l'ipertensione, la dislipidemia e il diabete di tipo 2 sia per il valore spesso difficilmente quantificabile del cosiddetto rischio residuo. Il decremento della mortalità CVD si è fermato a meno dell'1% all'anno fin dal 2011, con tassi ancor peggiori nella popolazione ad alto rischio, mentre nel 2015 la mortalità per patologie cardiache è aumentata

dell'1% per la prima volta dal 1969, anche in presenza di un sensibile incremento della durata della vita media.

Oltre ai dati di mortalità, le CVD sono diventate la patologia cronica più costosa. Nel 2014 scoppio cardiaco e ictus sono le condizioni croniche più costose nel *Medicare fee-for-service program* e si stima che i costi associati alle CVD aumenteranno ulteriormente nei prossimi anni superando quelli di altre patologie croniche rilevanti come il diabete e la malattia di Alzheimer. In base a prevalenza, mortalità, disabilità e costo, le CVD continueranno a essere le patologie con il maggior peso che gli americani dovranno affrontare nelle prossime decadi.

In Italia, nel 2014 si sono verificati complessivamente 220.200 decessi per malattie del sistema circolatorio (96.071 negli uomini e 124.129 nelle donne), di questi 69.653 decessi sono stati attribuiti a malattie ischemiche del cuore (35.714 negli uomini e 33.939 nelle donne) e 57.230 a malattie cerebrovascolari (22.609 negli uomini e 34.621 nelle donne).



L'analisi dei tassi di mortalità standardizzati per uomini e donne per l'anno 2013 mostra che negli uomini la mortalità per malattie ischemiche del cuore è trascurabile fino a 40 anni, emerge fra 40 e 50 anni e poi cresce in maniera esponenziale con l'avanzare dell'età. Nelle donne si manifesta circa 10 anni dopo, a partire dai 60 anni e cresce rapidamente dopo i 70 anni.

Inoltre, con l'avanzare dell'età le malattie cardio-cerebrovascolari si accompagnano spesso a disabilità fisica e disturbi della capacità cognitiva che peggiorano ulteriormente la già fragile condizione. In un Paese come l'Italia, caratterizzato da un costante aumento dell'aspettativa di vita, è assolutamente necessario implementare azioni preventive che possano far raggiungere le età più avanzate nelle migliori

FIGURA 1.

Il simulatore consente al discente di ascoltare i rumori cardiaci del manichino, come se stesse visitando una persona reale.



FIGURA 2.

Il manichino può essere programmato per l'ascoltazione di svariate situazioni cliniche che consentono un mix fra effetti fisiologici o patologici del ritmo e dei rumori cardiaci.



condizioni di salute e con una qualità di vita dignitosa.

Con queste premesse, in tema di prevenzione sia primaria che secondaria, il ruolo del medico dell'assistenza primaria risulta cruciale nella presa in carico di questa tipologia di pazienti. Ma nelle procedure di presa in carico, quanto tempo viene speso, durante una visita medica, per il colloquio, per gli aspetti burocratici, per l'anamnesi, per la sorveglianza sulla aderenza al trattamento e per l'esame obiettivo?

Volutamente, quest'ultimo aspetto è stato lasciato in fondo nella lista delle "cose da fare" per la prevenzione, proprio perché a volte viene considerato superfluo, altre volte è demandato allo specialista, altre volte ancora è l'aspetto più sacrificato dalla fretta o dalla mancanza di tempo.

In realtà, l'esame obiettivo del cuore è uno

dei cardini della visita medica, a qualsiasi livello venga effettuata. Molto spesso un'adeguata ascoltazione dei toni cardiaci, delle pause e, in generale, del ritmo costituisce un indicatore quasi definitivo per una corretta diagnosi.

Il simulatore

L'attore o il manichino coinvolti nello scenario di simulazione indossano una maglietta che presenta 4 microchip per l'ascoltazione del cuore e 8 per quella del torace. I microchip vengono adeguatamente programmati, affinché un ulteriore dispositivo a forma, in tutto e per tutto, di un fonendoscopio, avvicinando al punto di repere una sorta di membrana sensibile, faccia ascoltare al discente rumori cardiaci o polmonari simulati con estremi fedeltà e realismo.

Le applicazioni

L'ascoltazione del ritmo, dei toni e delle pause del battito cardiaco è il fondamento di qualsiasi visita medica. Le sue applicazioni sono quindi ascrivibili a tutti gli scenari della medicina, anche se le patologie di carattere internistico presentano una corsia preferenziale.

L'identificazione del ritmo del battito, la presenza di soffi sistolici e/o diastolici, le caratteristiche dei soffi, la loro intensità, la loro irradiazione e i punti in cui si ascoltano meglio, la presenza di rumori accessori come click, sdoppiamenti di tono, schiocchi d'apertura o sfregamenti sono caratteristiche tecniche di quanto il simulatore è in grado di riprodurre con alta fedeltà.

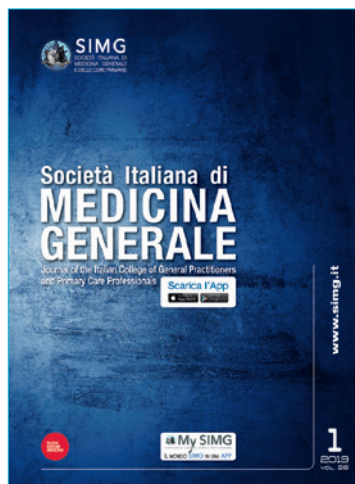
Non va commesso l'errore di ritenere come obsoleto un approccio del genere, nell'era della medicina attuale dove ecocardiogramma e RM del cuore possono escludere dubbi interpretativi e arrivare a una corretta diagnosi anche senza una raffinata ascoltazione cardiaca.

L'esame obiettivo dell'ascoltazione del cuore è tuttora indicato, utile, pratico e in grado di risolvere il 90% delle situazioni cliniche a tutti i livelli.

Per poter esplicitare però la sua efficacia, i sistemi di addestramento basati sulla simulazione devono essere introdotti nella formazione continua del medico, meglio se inseriti in uno scenario clinico realistico ed efficace sotto il profilo educativo.

Conflitto di interessi

A. Zaninelli dichiara di non avere nessun conflitto di interessi.



Informativa Regolamentare

- Ai sensi della legge 24 art 5,
- qualunque raccomandazione contenuta nelle comunicazioni/ riviste/pubblicazioni/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.



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.2 VOL.26 MARZO-APRILE 2019

Epidemiologia e gestione delle Demenze nella Medicina Generale Italiana <i>Ettore Marconi, Francesco Mazzoleni</i>	2
Patologie Croniche ed incremento della spesa sanitaria: il contributo dell'Health Search Morbidity (HSM) Index al Rapporto Osservasalute 2018	8
Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali.....	12
Health Search Dashboard e Comunicazioni.....	13

ANALISI IN MEDICINA GENERALE

Epidemiologia e gestione delle Demenze nella Medicina Generale Italiana

In molti dei Paesi sviluppati e in via di sviluppo si sta osservando un progressivo invecchiamento della popolazione con l'aspettativa di vita fortemente aumentata negli ultimi cento anni. **Questo progressivo invecchiamento della popolazione collinea con l'aumento delle patologie croniche-degenerative, tra le quali le demenze risultano tra le forme sicuramente più gravi e invalidanti.**

continua a pag. 2



CONTRIBUTO SPECIALE

Patologie Croniche ed incremento della spesa sanitaria: il contributo dell'Health Search Morbidity (HSM) Index al Rapporto Osservasalute 2018

L'impatto delle malattie croniche continua a crescere nei paesi occidentali, nei quali assorbe ormai l'80% dei costi totali dell'assistenza sanitaria. Come messo in luce proprio nel rapporto Osservasalute, nel 2017 circa 24 milioni italiani (40%) presentavano una malattia cronica, dei quali 12,5 milioni con multi-cronicità. Tali stime tenderanno ad aumentare da qui ai prossimi 10 anni, raggiungendo valori doppi rispetto agli attuali.

continua a pag. 8



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 e gestione delle Demenze nella Medicina Generale Italiana

A cura del Dott. **Ettore Marconi**

Panorama

In molti dei Paesi sviluppati e in via di sviluppo si sta osservando un progressivo invecchiamento della popolazione con l'aspettativa di vita fortemente aumentata negli ultimi cento anni. Basti pensare che a metà degli anni '50 la popolazione di età superiore o uguale a 65 anni non superava il 10%, mentre quella con più di 80 anni raggiungeva l'1%-3% della popolazione. Ad oggi, prendendo l'Italia come esempio, tali percentuali risultano duplicate se non addirittura triplicate per gli ultraottantenni. **Questo progressivo invecchiamento della popolazione collinea con l'aumento delle patologie croniche-degenerative, tra le quali le demenze risultano tra le forme sicuramente più gravi e invalidanti. Ad oggi, si stima che nel mondo circa 50 milioni di persone siano affette da demenza nelle sue molteplici forme ed evoluzioni e che tale valore triplicherà entro il 2050 raggiungendo circa 150 milioni di malati. A livello Europeo, le stime mettono in luce circa 25% di nuovi casi di demenza ogni anno, con un incremento esponenziale nell'insorgenza di malattia all'aumentare dell'età.** Nel nostro paese, nonostante una probabile sottostima data dalla carenza di sistemi di registrazione e di controllo di tali patologie, si contano circa 600mila malati di demenza (demenza di Alzheimer). **Diversamente, il Mild Cognitive Impairment (MCI), che si riferisce ad una popolazione di soggetti anziani potenzialmente a rischio di sviluppare demenza, si riscontra in circa il 19% dei pazienti ultrasessantacinquenni.** Questi soggetti non sono compromessi

nel loro funzionamento quotidiano e presentano un deficit cognitivo lieve e subclinico.

La gestione dei pazienti con demenza, più che per altre cronicità, necessita di una integrazione e di una interoperabilità di più figure professionali sanitarie allo scopo di rendere il percorso di cura e di assistenza dei pazienti il più continuo e appropriato possibile, partendo dalla fase di sospetto diagnostico fino ad arrivare alla gestione della patologia conclamata. Quello che però ad oggi tende ad emergere è una gestione delle demenze eccessivamente sbilanciata in direzione specialistica, con interventi non continuativi e poco coordinati. Tutto questo si traduce in una incapacità di rispondere in modo appropriato ai bisogni dei pazienti e, non meno importante, delle famiglie. A tal proposito, il **World Alzheimer Report dell'Alzheimer Disease International (ADI)**, federazione delle associazioni mondiali sull'Alzheimer e altre demenze, ha cercato negli ultimi anni di delineare e strutturare un percorso quanto migliore possibile nell'assistenza di tali pazienti. **Per raggiungere l'obiettivo, è stato rivalutato il ruolo delle cure primarie e dei Medici di Medicina Generale (MMG) all'interno dei servizi e nella gestione del percorso assistenziale di tali pazienti. Infatti, il MMG è l'operatore sanitario che conosce in modo approfondito il profilo cognitivo e comportamentale dei suoi assistiti e che di conseguenza può identificare quelli che sono i segni iniziali di un decadimento cognitivo anche su segnalazione di un familiare o di una persona vicina al paziente.**

Pertanto, in caso di sospetto diagnostico,

compito del MMG è di procedere con la valutazione tempestiva delle funzioni cognitive dei pazienti utilizzando strumenti semplici e rapidi da somministrare, come il GPCog (General Practitioner assessment of Cognition) che appare il test più completo in quanto esamina anche lo stato funzionale del paziente tramite intervista al familiare/caregiver.

Come indicato dalle Linee Guida (SNLG, NICE), **nelle fasi iniziali di decadimento cognitivo è raccomandato eseguire una serie di esami di laboratorio per escludere encefalopatie metaboliche croniche che causano stato confusionale e perdita di memoria.**

Al contempo, **è raccomandato l'impiego delle tecniche di imaging (TAC e RMN) finalizzate all'esclusione di patologie quali tumori, ematomi subdurali e idrocefalo normoteso, in forza della predittività negativa ottimale fornita da tali tecniche in questo specifico momento del percorso diagnostico.** Secondo il parere degli esperti, le apparecchiature TAC multistrato senza l'uso di mezzo di contrasto sono adeguate nelle fasi di indagini iniziali per i criteri diagnostici di esclusione contenuti nelle Linee Guida.

Un ulteriore intervento da parte del MMG è di procedere con la consulenza specialistica e con percorsi assistenziali utili sia al paziente sia alle famiglie coinvolgendo i servizi dedicati (Centro per i Disturbi Cognitivi e Demenze).

Una gestione multidisciplinare delle varie forme di demenze, basata sul massimo livello di evidenza possibile, deve innanzitutto basarsi su una valutazione delle modalità e delle capacità di azione degli operatori e delle

strutture coinvolte, così da metterle in luce aspetti positivi e criticità. Alla luce di queste considerazioni il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare la gestione del paziente con demenza attraverso l'impiego di specifici indicatori, costituiti dall'inquadramento epidemiologico di tali disturbi e dalla loro gestione in termini di richieste di esami di laboratorio, visite specialistiche e accertamenti diagnostico-strumentali, all'interno del setting della Medicina Generale Italiana, impiegando i dati contenuti nel database Health Search (HS) generati dagli stessi MMG.

Costruzione degli indicatori

A partire dalla popolazione attiva al 31/12/2017 con età superiore o uguale a 15 anni, in carico agli 800 MMG del network HS, validati per la qualità del dato registrato, sono stati calcolati i seguenti indicatori.

Prevalenza lifetime (%) di Demenza, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con almeno una diagnosi di demenza (ICD9 CM: 290.0x, 290.1x, 290.4x, 310.1x, 331.0x, 331.1x, 331.3x, 331.8x) al 31 dicembre del 2017;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, attiva al 31 dicembre del 2017.

Incidenza (x 1000 pazienti) di Demenza, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di soggetti con una "prima" diagnosi di demenza (ICD9 CM: 290.0, 290.1, 290.4, 310.1, 331.0, 331.1, 331.3, 331.8) nel 2017;
- **denominatore:** numero di pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS, privi della malattia al 1° gennaio del 2017.

Prevalenza (%) di esami ematochimici richiesti per i pazienti con diagnosi di Demenze, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con diagnosi di demenza con

almeno una prescrizione di uno dei seguenti esami: emocromo, glicemia; ormone tireostimolante (TSH); sodio; potassio; cloro; calcio; vitamina B12 (la cui data di prescrizione sia inferiore a 90 giorni la data della diagnosi) al 31 dicembre del 2017;

- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di demenza al 31 dicembre del 2017.

Prevalenza (%) di visite specialistiche richieste per i pazienti con diagnosi di Demenze, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con diagnosi di Demenza con almeno una richiesta di visita geriatrica e/o visita neurologica registrata in HS (entro 90 giorni dalla data della diagnosi) al 31 dicembre del 2017;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di demenza al 31 dicembre del 2017.

Prevalenza (%) di indagini diagnostico-strumentali richieste per i pazienti con diagnosi di Demenze, calcolata nel modo seguente:

- **numeratore:** numero di pazienti con diagnosi di Demenza con almeno una richiesta di TAC encefalo senza contrasto, TAC encefalo con contrasto, RMN encefalo senza contrasto, RMN encefalo con contrasto registrata in HS (entro 90 giorni dalla data della diagnosi) al 31 dicembre del 2017;
- **denominatore:** numero di pazienti con una diagnosi di demenza al 31 dicembre del 2017.

Tutte le analisi sono state stratificate per sesso, fascia d'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 **28.696 pazienti con una diagnosi di demenza, per una prevalenza di 2,81%**. La prevalenza di malattia è stata nettamente superiore nelle donne rispetto

agli uomini (3,53% F vs. 2,04% M). Inoltre, essa aumenta in maniera costante al crescere dell'età, raggiungendo il picco nella popolazione ultraottantacinquenne, sia femminile (22,98%) che maschile (17,68%) (Figura 1).

Sono stati identificati 4.440 nuovi pazienti con demenza per l'anno 2017, con una incidenza di 4,45 (x 1000 pazienti). Anche in questo caso, la stima è risultata maggiore nelle donne (5,39 x 1000) rispetto ai maschi (3,45 x1000 pazienti), con il picco di casi di malattia riscontrato nella popolazione ultraottantacinquenne per entrambi i sessi (Femmine: 39,17 x 1000 vs. Maschi: 34,32 x 1000) (Figure 2).

Dalla distribuzione geografica della malattia, si evidenzia una prevalenza maggiore principalmente nelle regioni del Centro Italia e del Centro-Sud. In particolare, le regioni con le stime di prevalenza più elevate sono risultate l'Emilia Romagna (4,2%), l'Umbria (3,9%), le Marche (3,3%), l'Abruzzo (3,5%) ed il Molise (3,5%). Distribuzioni sovrapponibili si sono riscontrate anche per le stime di incidenza.

Per quanto riguarda la gestione della malattia, **la percentuale delle diverse richieste di esami ematochimici (prevalenza d'uso) evidenzia che il MMG richiedeva principalmente emocromo (39,77%), glicemia (34,40%), potassiemia (23,53%) e sodiemia (20,22%).** In tal senso, è da considerare un progressivo aumento dal 2007 al 2017 nelle richieste di esami per tutti i parametri, ad eccezione di alcuni che mostrano un leggero calo negli ultimi 3 anni (Figura 3). Tali richieste riguardavano principalmente i pazienti di età più avanzata, in particolare a partire dalla fascia di età compresa tra i 65 ed i 74 anni, tranne nel caso delle richieste del dosaggio ematico dell'ormone TSH, più frequente nei giovani adulti. La distribuzione delle richieste di esami è sovrapponibile nei due sessi, con frequenze relativamente maggiori per le singole tipologie nel sesso femminile.

Per quanto concerne il numero di

esami ematochimici richiesti al 31 dicembre del 2017, si osserva una notevole percentuale di pazienti privi di qualsiasi richiesta di esami considerando le varie fasce d'età. In particolare, si passa da un massimo dell'87% di assenza di esami nelle fasce di età più basse (15-24 anni), fino ad un minimo del 51% negli ultraottantacinquenni.

Diversamente, considerando la quota di pazienti (stratificata per fasce d'età) che avevano avuto una o più richieste di esami da parte dell'MMG, emerge che per la maggior parte di tali pazienti erano stati prescritti da 2 a 4 esami (Figura 4).

Andando ad analizzare le richieste di visite specialistiche (prevalenza d'uso) al 31 dicembre del 2017, emerge un progressivo incremento nelle richieste di visite geriatriche all'aumentare dell'età, con un picco nei pazienti oltre 85 anni (23,90%). Diversamente, per quanto riguarda le

richieste di consulenze neurologiche, si osserva un progressivo incremento nella percentuale di richieste a partire dalla fascia di età compresa tra i 15-24 anni (15,76%), con il picco nei pazienti tra i 55 ed i 64 anni (36,51%) per poi progressivamente decrescere nei soggetti più anziani.

Focalizzandosi sulle distribuzioni delle tipologie di visite specialistiche nelle varie fasce d'età, si osserva anche in questo caso una elevata percentuale di pazienti privi di qualsiasi tipologia di richiesta, con un range tra l'84,24% per i pazienti di età compresa tra 15 e 24 anni, ed il 51,41% per i pazienti più anziani (75-84) (Figura 5). La distribuzione delle richieste di visite specialistiche per i due sessi mostra una maggior percentuale di visite geriatriche nelle donne (18,79%) rispetto agli uomini (16,94%). Situazione opposta si osserva invece per le visite neurologiche (Maschi: 32,21% vs. Femmine: 28,86%).

Per quanto concerne le richieste

di indagini diagnostico-strumentali all'interno delle varie fasce d'età, si osserva una percentuale di richieste di RMN non superiore al 7% (55-64 anni). Questa risulta molto inferiore nei pazienti tra i 15-24 anni (1,63%). Allo stesso modo, le richieste di TAC incrementano progressivamente all'aumentare dell'età, con un picco nei pazienti tra i 75 e gli 84 anni (11,98%). Anche in questo caso, focalizzandosi sulla distribuzione di tali accertamenti nelle varie fasce d'età, emerge una elevata quota di pazienti priva di qualsiasi richiesta di indagine-strumentale con una variazione tra l'83,09% ed il 97,28% (Figura 6).

Nell'analisi stratificata per sesso, i pazienti di sesso maschile mostravano, sia per le richieste di RMN che TAC, percentuali superiori fino ad un massimo di un punto percentuale rispetto al sesso femminile.

Figura 1. Prevalenza lifetime (%) di Demenza nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS al 31 Dicembre 2017. Distribuzione per sesso e fasce di età.

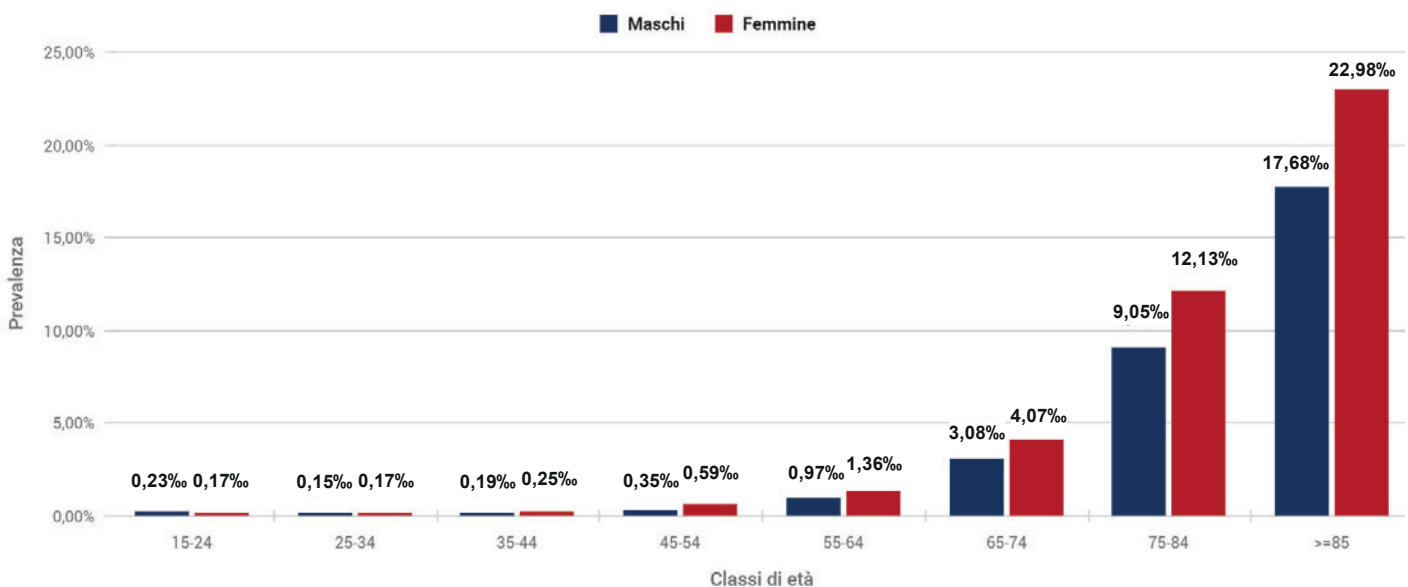


Figura 2. Incidenza (x 1000 pazienti) di Demenza nella popolazione attiva del campione degli 800 medici HS al 31 Dicembre 2017. Distribuzione per sesso e fasce d'età.

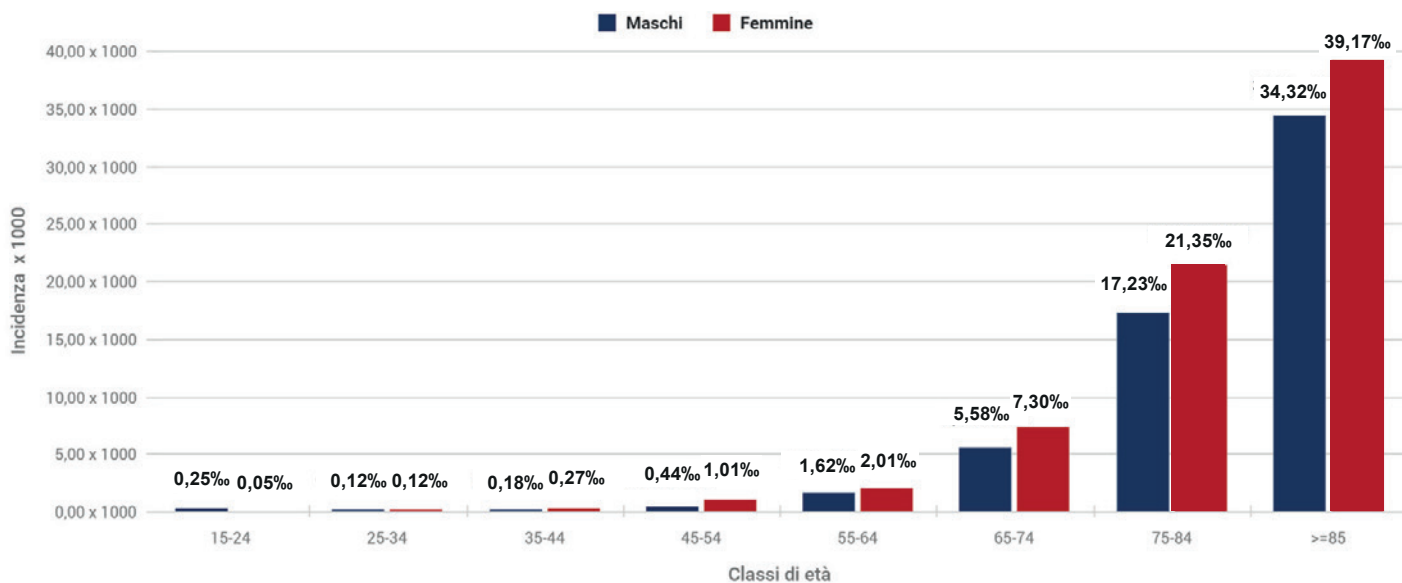


Figura 3. Trend di prevalenza (%) di richieste per esami di laboratorio nei pazienti con diagnosi di Demenza in carico agli 800 medici HS (1 gennaio 2007-31 dicembre 2017). Analisi stratificata per tipologia di esame richiesto.

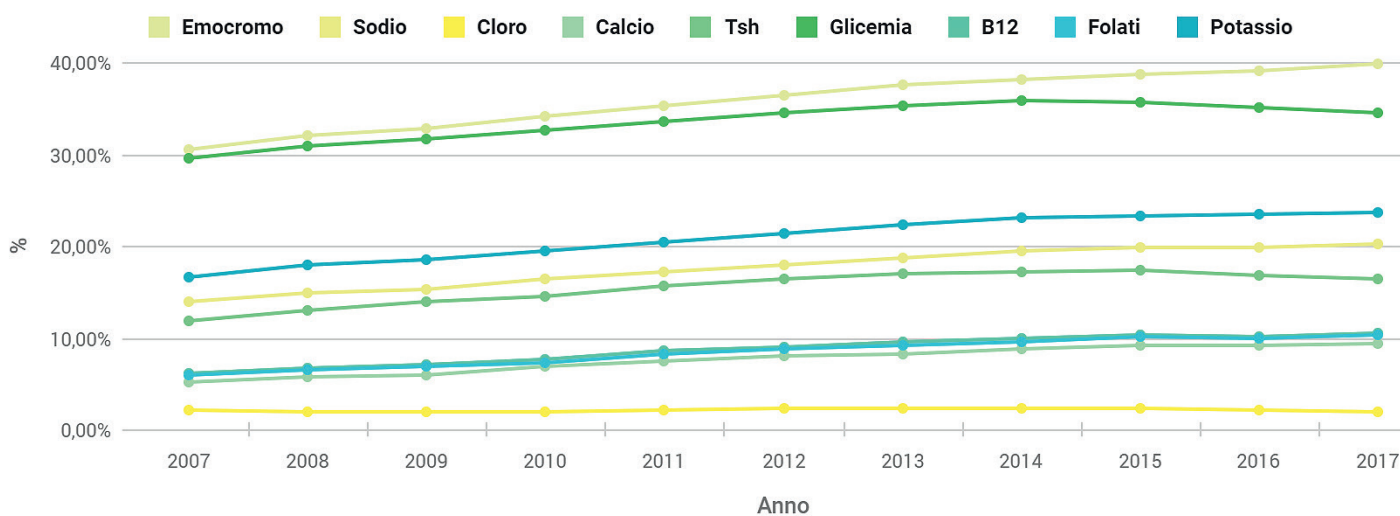


Figura 4. Distribuzione delle richieste per esami di laboratorio nei pazienti con diagnosi di Demenza in carico in carico agli 800 medici HS al 31 dicembre 2017. Analisi per classi di età e numero di esami di laboratorio.

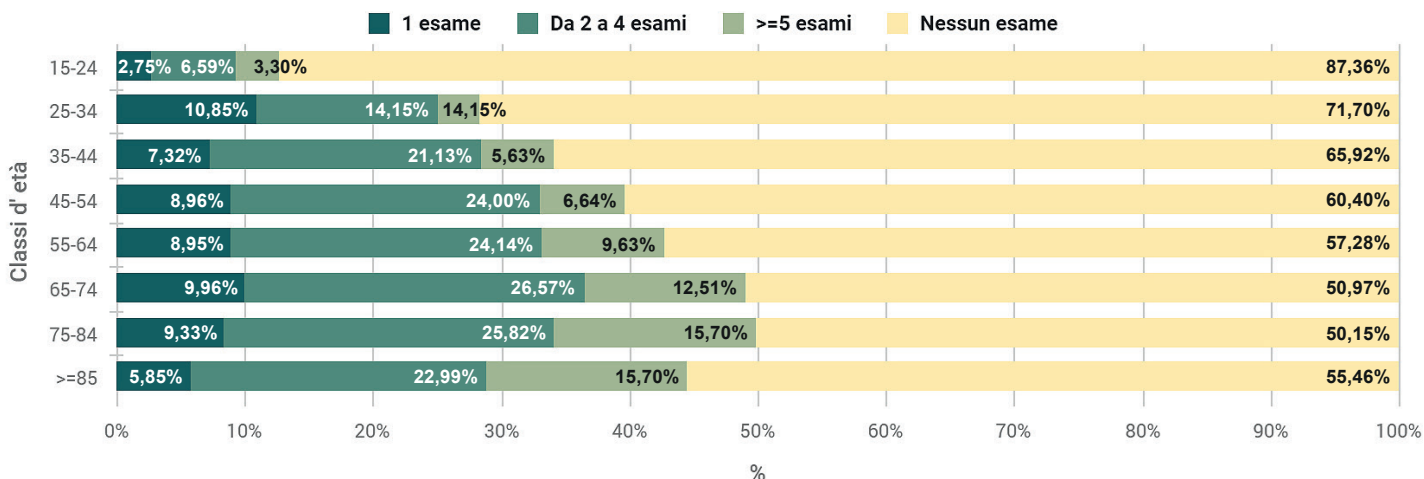


Figura 5. Distribuzione delle richieste per visite specialistiche nei pazienti con diagnosi di Demenza in carico in carico agli 800 medici HS al 31 dicembre 2017. Analisi per tipologia di visita e classi di età.

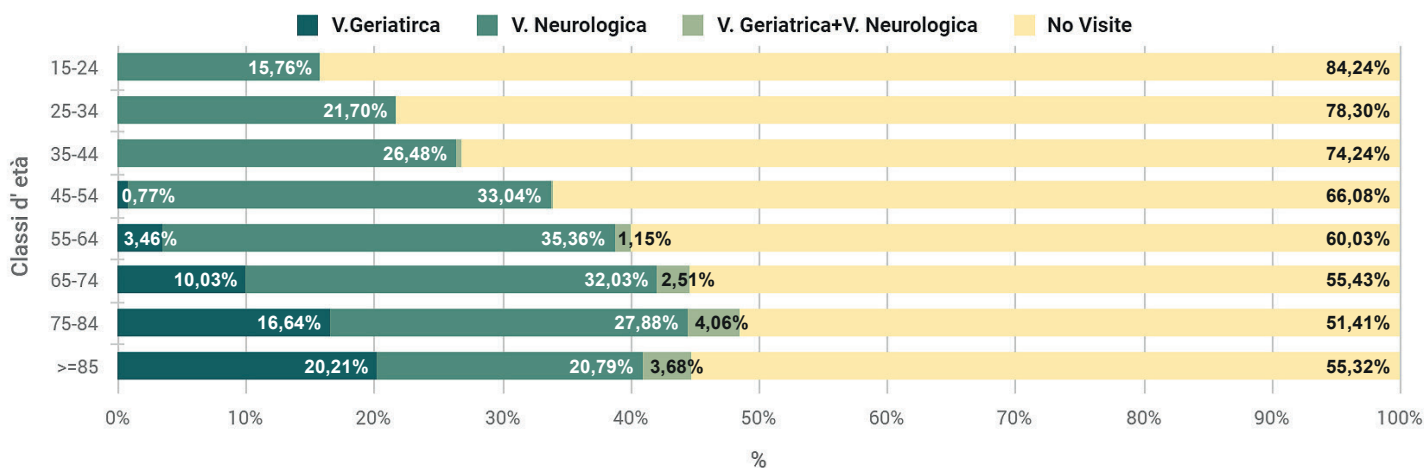
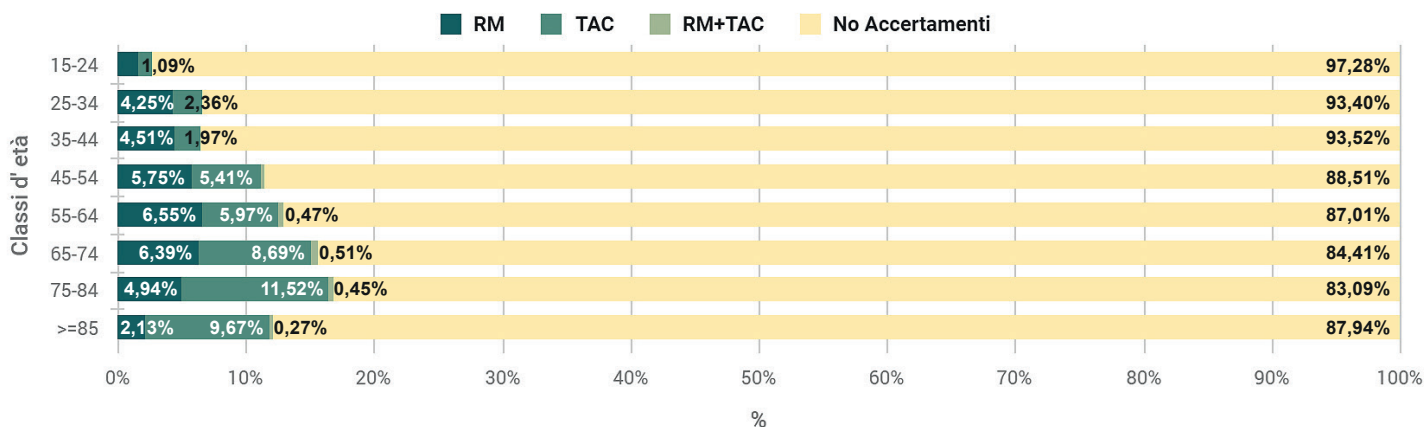


Figura 6. Distribuzione delle richieste per accertamenti diagnostico-strumentale nei pazienti con diagnosi di Demenza in carico in carico agli 800 medici HS al 31 dicembre 2017. Distribuzione per tipologia di accertamento e classi di età.



Il parere del Medico di Medicina Generale

I dati di Health Search mettono in luce una buona propensione all'identificazione del problema delle demenze da parte del MMG. Le stime di prevalenza ed incidenza identificate nello studio risultano sovrapponibili ai dati di letteratura, come quelli riportati all'interno del World Alzheimer Report 2015. Le demenze, nelle loro molteplici forme, sono patologie con le quali il MMG entra spesso in contatto. Tuttavia, gli indicatori di performance riguardo la gestione dei pazienti, dedotti sulla base delle evidenze fornite dalle principali Linee Guida, evidenziano una bassa aderenza da parte del MMG. In particolare, per quanto riguarda gli esami di laboratorio emerge una bassa percentuale di richieste delle varie tipologie di esami. In tal senso, dallo studio emerge che nessuna tipologia di esame laboratoristico supera il 40% di richiesta (solo l'emocromo - 41% - nella fascia d'età compresa tra 75 ed 84 anni). Più in generale, si osserva un 16% di pazienti con 5 o più richieste di esami di laboratorio tra quelli raccomandati

(valore riferito ai pazienti di età maggiore o uguale di 75 anni). Al contempo, emerge una elevata percentuale di pazienti ai quali non è stato prescritto alcun esame. Lo studio mette anche in luce una bassa propensione del MMG alla richiesta di accertamenti diagnostico-strumentali (TAC e RMN) e, seppure in minor misura, anche di visite specialistiche. Questi risultati potrebbero derivare da una scarsa conoscenza del MMG delle procedure di gestione appropriata del paziente con demenza. Tuttavia, un altro aspetto critico del problema può essere correlato al fatto che, oltre che per conferma diagnostica, diagnosi differenziale e impostazione terapeutica, l'invio del paziente allo specialista da parte del MMG si rende necessaria per la prescrizione di farmaci specifici (inibitori delle colinesterasi) e di neurolettici atipici, nonché per le richieste di invalidità presso quelle commissioni che procedono soltanto dopo valutazione specialistica. Tale "obbligatorietà" di delega allo specialista può quindi rappresentare un fattore disincentivante per il MMG con conseguente riduzione

dell'abitudine clinica alla gestione del problema. In conclusione, la gestione appropriata delle patologie deve partire da dati oggettivi che quantifichino le dimensioni dei problemi e ne mettano in evidenza i punti critici. Infatti, è la misura dell'appropriatezza che contribuisce fortemente a determinare la struttura complessiva della performance degli interventi sanitari ed a valutarne gli eventuali cambiamenti nel tempo. Su alcuni aspetti della gestione dei pazienti affetti da demenza in Medicina Generale, le analisi effettuate indicano la necessità di azioni mirate sulle criticità emerse. A questo scopo, è auspicabile un cambiamento culturale delle varie figure professionali coinvolte nella gestione di pazienti complessi, nell'ottica di un'assistenza sanitaria che possa definirsi realmente multidisciplinare e in grado di definire al meglio le strategie più appropriate che consentano di porre i pazienti al centro del processo di cura.

A cura del Dott. Francesco Mazzoleni

Per approfondire:

- Istituto Superiore Sanità. SNLG. 2013. Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze.
- Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2016: Improving Healthcare for People Living with Dementia: Coverage, Quality and Costs now and in the Future. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2016.
- National Institute for Health and Care Excellence (UK). (NICE). 2018. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers.

Patologie Croniche ed incremento della spesa sanitaria: il contributo dell'Health Search Morbidity (HSM) Index al Rapporto Osservasalute 2018

Contributo dell'Istituto di Ricerca Health Search/SIMG al Rapporto Osservasalute 2018, redatto dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane nato su iniziativa dell'Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore.

Cronicità e spesa sanitaria

L'impatto delle malattie croniche continua a crescere nei paesi occidentali, nei quali assorbe ormai l'80% dei costi totali dell'assistenza sanitaria. Come messo in luce proprio nel rapporto Osservasalute, nel 2017 circa 24 milioni italiani (40%) presentavano una malattia cronica, dei quali 12,5 milioni con multi-cronicità.

Tali stime tenderanno ad aumentare da qui ai prossimi 10 anni, raggiungendo valori doppi rispetto agli attuali. Per rispondere a questa nuova esigenza di salute il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), primo fra tutti i Paesi europei, ha posto le basi per una appropriata ed equa gestione della cronicità, sviluppando il Piano Nazionale della Cronicità (PNC). Il PNC, riconosce come pilastro portante il Sistema di Cure Primarie, individuando nel Medico di Medicina Generale (MMG) il protagonista al centro della "rete di servizi sanitari" in grado di rispondere alla nuova domanda di salute della popolazione. Inoltre, il PNC individua il Chronic Care Model Innovative come modello organizzativo, nel quale al centro sono poste le cure territoriali e domiciliari integrate, con delega all'assistenza ospedaliera per la gestione dei casi acuti e complessi.

L'incremento della popolazione anziana e della cronicizzazione di numerose patologie, ha fatto sì che numerosi sistemi di assistenza sanitaria si attivassero per controllare il relativo incremento dei costi sanitari, cercando di garantire allo stesso tempo accesso alle migliori cure possibili.

Proprio in quest'ottica, la Medicina Generale risulta il setting migliore nel quale andare ad indentificare tali fenomeni, in quanto i MMG costituiscono il primo accesso alle cure oltre che gestire in prima persona (es. diagnosi e prescrizione) i pazienti con patologie croniche.

Numerosi studi hanno messo in luce una certa eterogeneità nei costi connessi alle cure primarie tra i vari MMG, assumendo una inappropriata e inefficace gestione dei servizi emessi dal sistema sanitario. Tuttavia, tali variazioni nei costi tra medico e medico dipendono anche da altri vari fattori come l'età, il genere degli assistiti e, soprattutto, dalle comorbidità presenti.

Inoltre, in Italia, il sistema sanitario finanzia i MMG in base a quote capitarie definite sulla base dei pazienti assegnati ai relativi MMG tramite ASL (Agenzia Sanitaria Locale). Numerose di queste, allocano ancora le risorse solamente su base demografica, non tenendo conto delle gravità dei pazienti; procedura che potrebbe portare ad una non equa ripartizione delle risorse. Per tali ragioni, una corretta valutazione delle spese sanitarie necessita di specifici modelli che tengano conto ed aggiustino i costi sulla base di questi fattori e delle loro interconnessioni (modelli case-mix).

Riuscire a caratterizzare il comportamento professionale del medico costituisce la base per comprendere, da un lato le ragioni ed i costi per cure dei singoli pazienti, dall'altro le differenze riscontrate

tra medico e medico e gruppi di medici. Infatti, medici che mostrano una spesa simile ed un assorbimento di risorse sanitarie comparabile non necessariamente erogano delle prestazioni (e raggiungono dei risultati di cura) sovrapponibili (case-mix bias). Basti pensare al maggior assorbimento di risorse di un paziente anziano con un livello maggiore di multimorbidità, rispetto ad uno giovane con minori comorbidità. Alla luce di tali considerazioni, appare evidente che considerare solo l'età dei pazienti alla base della variabilità dei costi sanitari sia errato, e che sia necessario introdurre il concetto di multimorbidità (case-mix). Tali elementi stanno acquisendo una rilevanza sempre maggiore nell'ambito della Medicina Generale.

Ci sono sostanzialmente due categorie di sistemi di misurazione del case-mix: i) valutando la spesa attribuendo ad ogni patologia per singolo paziente un costo standard; ii) creando dei punteggi o score sulla base del differente impatto di una patologia tenendo in considerazione la mortalità, la gravità, la storia clinica e l'impiego di risorse ad essa associata.

Ne sono esempi l'Adjusted Clinical Group System della John Hopkins University, adottato in Veneto e il sistema Chronic Related Group adottato in Lombardia e molti altri.

Tali modelli hanno però dei limiti, che riguardano inizialmente il fatto di essere modelli non sviluppati e validati sulla popolazione italiana oltre ad analizzare la spesa sanitaria sulla base di database amministrativi, poco adatti a tale scopo.

Health Search Morbidity Index

Per le ragioni sopracitate, la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) in collaborazione con i ricercatori Health Search ha messo a punto e validato un modello, definito Health Search Morbidity Index (HSM-Index), che si è dimostrato in grado di spiegare la variabilità nell'assorbimento di risorse sanitarie, come messo in luce in una recente pubblicazione internazionale.

Questo modello permette di quantificare l'assorbimento di risorse sanitarie dirette, (stabiliti dal Ministero della Salute in base al formulario nazionale ufficiale e in base ai prezzi al pubblico dei farmaci), sostenuti dal SSN, comprendente le visite ambulatoriali, i referti specialistici, i test diagnostici e laboratoristici, nonché le prescrizioni dei farmaci a carico del SSN. Tutto ciò tenendo conto delle possibili interazioni tra diversi fattori, quali età, genere, presenza di patologie croniche e acute, residenza (in quanto connessa a fattori organizzativi e di offerta di servizi locali) e MMG.

L'HSM-Index, oltre ad essere uno strumento accurato nella predizione dei costi sanitari, **presenta numerosi punti di forza rispetto ai modelli attualmente utilizzati, tra cui il fatto di essere stato sviluppato e validato usando dati della reale pratica clinica della Medicina Generale italiana. Inoltre, è possibile implementarlo in un software per la gestione della spesa rivolto sia agli stessi MMG, sia alle Autorità sanitarie.** Chiaramente tale indice presenta dei limiti, derivanti dal fatto di considerare solo i costi sanitari diretti e non quelli sostenuti direttamente dai pazienti o non dipendenti dal comportamento prescrittivo del medico (costi indiretti), oltre ad un target costituito solamente da pazienti adulti (> 14 anni).

L'HSM-Index oltre ad essere uno strumento di monitoraggio dell'appropriatezza clinica, sia a livello regionale che nazionale, permette di confrontare e valutare come variano i costi tra vari MMG nel modo più accurato possibile. Allo stesso modo,

da una prospettiva di tipo aziendale, può essere utilizzato come strumento di supporto nell'allocazione del budget alla Medicina Generale. Inoltre, consente al singolo medico, con l'ausilio di strumenti di gestione informatica, di stimare la propria spesa sanitaria e di confrontarla con un benchmark di riferimento, al netto della complessità clinica della popolazione dei propri assistiti (Figura 1).

Rapporto Osservasalute

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane, nato su iniziativa dell'Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, **da molti anni ormai inquadra quello che è lo stato di salute in Italia.**

L'Osservatorio comprende un network di numerosi ricercatori provenienti da Università, Istituzioni pubbliche nazionali, regionali e aziendali, nonché da Società Scientifiche nazionali, tra cui SIMG.

L'osservatorio nasce in seguito alla riforma per regionalizzare il Servizio Sanitario Nazionale ed è stato costituito per monitorare l'impatto della devoluzione sulle condizioni di salute nelle diverse Regioni.

L'Osservatorio ogni anno produce un Rapporto, chiamato Rapporto Osservasalute, il quale propone e analizza numerosi aspetti legati alle attività, alle risorse economiche ed ai bisogni di salute della popolazione.

Anche quest'anno si è mantenuta una forte collaborazione tra Osservatorio e SIMG, la quale ha messo a disposizione diverse analisi derivanti dai dati raccolti attraverso Health Search ed i suoi ricercatori.

I costi sanitari nella Medicina Generale aggiustati tramite HSM-Index

All'interno del Rapporto Osservasalute (2018), oltre ad una sezione sull'epidemiologia e sul carico assistenziale delle singole patologie croniche, nonché sulla multicronicità; **la SIMG ha contribuito**

come mai precedentemente a mettere in luce quello che è l'impatto in termini di costi sanitari attribuibili alla gestione delle principali patologie croniche dal lato dell'assistenza primaria. Tutto ciò attraverso l'ausilio di uno strumento come l'HSM-Index.

In particolare, sono stati costruiti degli specifici indicatori che prendono in considerazione i costi generati dai pazienti affetti dalle seguenti patologie croniche: ipertensione arteriosa, ictus ischemico, malattie ischemiche del cuore, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito tipo 2, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), asma bronchiale, osteoartrite, disturbi tiroidei (con l'eccezione dei tumori tiroidei).

Tali costi sono stati stimati per i pazienti affetti da almeno una delle patologie sopra elencate ed anche per le singole patologie prese in esame. Inoltre, sono stati presentati in termini di costo medio annuo, come valore "grezzo", ossia derivante dalla somma di tutti i costi sostenuti dal SSN, e come valore "aggiustato" mediante l'HSM-Index, sia per l'intera popolazione italiana assistita dai MMG del network HS, che per quella delle singole regioni (Figura 2-3).

I database della medicina generale rappresentano una fonte dati ottimale per fotografare il fenomeno della cronicità e della multicronicità, oltre che dei relativi costi assistenziali.

Questo è garantito dal fatto che il MMG conosce il quadro clinico complessivo di ogni suo paziente, oltre alla natura longitudinale della raccolta del dato. Queste fonti di dati, infatti, raccolgono informazioni indipendentemente dalla gravità del disturbo e dall'eventualità di un evento acuto, condizioni che possono portare a una ospedalizzazione e, di conseguenza, ad una registrazione nei dati amministrativi di ospedalizzazione. **In tal senso, il database Health Search, grazie ai dati generati della Medicina Generale, può colmare la carenza informativa relativa alla diffusione delle malattie croniche nella popolazione, oltre che descrivere**

lo stato di salute della popolazione ed indagare la potenziale connessione tra esiti non fatali delle malattie e i determinanti di salute.

Infine, tutti i medici ricercatori Health Search possiedono competenze cliniche specifiche nell'ambito delle patologie croniche studiate.

Quello che emerge mediante l'analisi del database Health Search è che, al 2017, il costo medio annuo grezzo della popolazione in carico alla Medicina Generale del network HS, affetta da almeno una patologia cronica tra quelle in esame, risultava pari a 708€; tale costo si riduceva a 632€ mediante aggiustamento per l'HSM-Index.

Considerando il numero delle patologie croniche come variabile per il calcolo dei costi emergeva un chiaro incremento della spesa in relazione al numero di cronicità. Tuttavia, tale valore si riduce molto dopo aggiustamento per HSM-Index (da 418€ per il costo grezzo si passa a 404€ per i pazienti con una sola patologia cronica, e da 2.399€ si passa a

1.413€ per i pazienti con sette patologie croniche concomitanti).

L'utilizzo dell'HSM-Index ha permesso anche di mettere in luce quelle che sono le differenze nei costi a livello regionale, confermando il peso che la regione di residenza determina sui costi delle patologie croniche. In tal senso, confrontando i costi medi aggiusti per HSM-Index delle singole regioni per il dato nazionale (anch'esso aggiustato) emerge come Umbria (732€), Puglia e Lazio (659€), Campania (656€), Veneto e Abruzzo/Molise (653€) e Marche risultino al di sopra del dato nazionale.

Con lo stesso approccio è stato poi possibile stimare il costo delle singole patologie croniche, le quali mostrano tutte una riduzione in termini di spesa dopo aggiustamento per HSM-Index rispetto al valore grezzo. Tra queste lo **scompenso cardiaco** si attestava sul gradino più alto in termini di spesa in anno, **con un valore pari a 1.500€**. **Ridotto a 1.116€ dopo aggiustamento**

mediante l'HSM Index. Al secondo gradino, si trovavano invece le cardiopatie ischemiche, con un costo annuale di **1.400€ (grezzo) e di 1.014€ aggiustato per HSM-Index.** A questi facevano seguito i pazienti con **BPCO (1.310€ grezzo e 992€ aggiustato), Diabete mellito di tipo II (1.263€ grezzo e 969€ aggiustato), Ictus ischemico (1.118€ grezzo e 901€ aggiustato), e Osteoartrosi (890€ grezzo e 727€ aggiustato).**

L'utilizzo dell'HSM-Index ha permesso anche di valutare quelle che sono le differenze in termini di costi tra le varie regioni in relazione ad una specifica cronicità. Questo ha messo in luce quelle che sono le reali differenze tra le regioni oltre che rispetto al costo medio annuale grezzo italiano.

In conclusione, HSM-Index rappresenta uno strumento utile alla valutazione dei costi in Medicina Generale sia a livello regionale che nazionale.

Figura 1. Spesa procapite aggiustata per Health Search Morbidity Index: a livello regionale ed al livello del Medico di Medicina Generale.

A LIVELLO REGIONALE

$$\text{Spesa aggiustata}_{\text{REG}} = \text{spesa grezza}_{\text{REG}} \times (\text{HSM-INDEX}_{\text{TOTALE}} / \text{HSM-INDEX}_{\text{REG}})$$

A LIVELLO DI MMG

$$\text{Spesa aggiustata}_{\text{MMG}} = \text{spesa grezza}_{\text{MMG}} \times (\text{HSM-INDEX}_{\text{TOTALE}} / \text{HSM-INDEX}_{\text{MMG}})$$

Figura 2. Costi sanitari (media annuale) per la gestione in Medicina Generale dei pazienti cronici (almeno una delle patologie croniche prese in esame) assistiti dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search, grezzi e aggiustati mediante Health Search Morbidity Index.

NUMERATORE	Costi complessivi annui (grezzi e aggiustati mediante Health Search Morbidity Index) dei pazienti (>14 anni) presenti in Health Search e affetti da almeno una delle patologie con diagnosi ICD-9-CM identificanti le patologie sopraelencate
DENOMINATORE	Popolazione Health Search (>14 anni) di assistibili della Medicina Generale affetti da almeno una delle patologie con diagnosi ICD-9-CM identificanti le patologie sopraelencate

Figura 3. Costi sanitari (media annuale) per la gestione In Medicina Generale dei pazienti affetti da una data patologia cronica assistiti dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search, grezzi e aggiustati mediante Health Search Morbidity Index.

NUMERATORE	Costi complessivi annui (grezzi e aggiustati mediante Health Search Morbidity Index) dei pazienti (>14 anni) presenti in Health Search e affetti da una data patologia con diagnosi ICD-9-CM identificanti le patologie sopraelencate
DENOMINATORE	Popolazione Health Search (>14 anni) di assistibili della Medicina Generale e affetti dalla specifica patologia nell'anno

Collaborazioni e Progetti Internazionali



EMIF - Platform (European Medical Information Framework)

www.emif.eu

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



The EMA_TENDER (EU-ADR Alliance)

www.alert-project.org

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



OCSE PSA Early Diagnosis Project – PSA

www.oecd.org

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

Lo studio consentirà di identificare le modalità di impiego del test PSA più efficienti nel diagnosticare in maniera precoce il cancro della prostata.



Safeguard Safety Evaluation of Adverse Reactions in Diabetes

www.safeguard-diabetes.org

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

Collaborazioni e Progetti Nazionali



CEIS Tor Vergata

www.ceistorvergata.it

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



Istituto Superiore di Sanità

www.iss.it

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



ISTAT

www.istat.it

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



Osservatorio Nazionale sulla Salute delle Regioni Italiane

www.osservasalute.it

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

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

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



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

www.healthsearch.it/dashboard



Comunicazioni



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

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



Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search SIMG

Licenza d'uso MilleGPG: € 200,00 IVA

GRATUITO

Canone annuo: € 200,00 IVA

€ 100+IVA

Le condizioni economiche sopra indicate sono riservate esclusivamente ai Ricercatori Health Search/IQVIA HEALTH LPD che sottoscriveranno personalmente il "contratto di cessione in licenza d'uso del prodotto software MilleGPG e prestazioni dei servizi connessi"



REALIZZATO SU SPECIFICHE PROFESSIONALI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

PACINI EDITORE MEDICINA

PACINI EDITORE MEDICINA

Leader
nell'editoria
medico scientifica

www.pacinimedicina.it



Blog
con approfondimenti
e interviste
ad autorevoli
opinion leader

Newsletter
iscriviti per restare
aggiornato
sulle nostre
attività editoriali

Ampio archivio
per l'aggiornamento
medico:

accesso gratuito



www.facebook.com/pacinimedicina

IL PARERE DELLO SPECIALISTA

I probiotici nelle patologie gastrointestinali: acquisizioni e limiti

Gianfranco Delle Fave¹, Cristiano Pagnini²

¹ Ordinario di Gastroenterologia, Sapienza Università di Roma; ² UOC Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma; Onlus Sant'Andrea, Roma

Summary. L'eterogeneità nel microbiota intestinale, risulta essere di genere, di distretto corporeo, di età, e risente inoltre dell'alimentazione abituale. È importante sottolineare che la diversità tra individuo e individuo, in termini di specie e ceppi batterici, è piuttosto rimarchevole: ogni individuo in genere ha un proprio pattern distintivo di composizione batterica del microbiota. I numerosissimi studi sui meccanismi di azione dei probiotici, hanno risentito e risentono della difficoltà di "traslare" dal laboratorio (studi in vitro) i risultati ottenuti, all'uso prettamente clinico. Infatti, la riproduzione in vitro di un ambiente così variegato in termini di chimica e di fisica, come è l'intestino umano, risulta praticamente impossibile. Esistono quindi dei limiti ai risultati finora prodotti. Un esempio di ciò è dato dalla necessità di fornire l'evidenza che ogni batterio somministrato per via orale sia in grado di sopravvivere al pH acido gastrico e al pH alcalino intestinale, nonché alla bile presente in esso. Giusto per ricordare che nello stomaco vige un pH 2 <; a partire dal duodeno il pH va a superare gli 8-8,4 < e inoltre è presente la bile che chimicamente è un detergente. Nel colon il pH è 7. Non è possibile dunque eseguire i test in condizioni di "real world": in altre parole, il probiotico o la miscela di probiotici assunti si troveranno difficilmente nelle condizioni sperimentali utilizzate per caratterizzarli. Questo va sottolineato in quanto, recentemente, due articoli, uno in vitro e un altro come redazionale apparso su questa stessa rivista, hanno comparato diversi lattobacilli attualmente in commercio in condizioni di *simulated gastric and intestinal secretion* e tali dati sono stati poi ripresi e riportati a implicazioni cliniche. In altre parole, la valenza del superare il pH acido e il pH alcalino del duodeno e dell'intestino non può assolutamente esser traslata nella pratica clinica in quanto la media di ore in cui l'intestino è a completo digiuno, cioè come rappresentato nello studio in vitro, è completamente diversa. Questo è dimostrato dal fatto che questi integratori sono in commercio da anni ed esistono lavori che ne dimostrano l'efficacia clinica a livello dell'intestino tenue e del colon. Nel 2018, un lavoro ha dimostrato come utilizzando la tecnica molecolare di finger DNA, trattando per 7 giorni con *Lactobacillus rhamnosus* GG e confrontandolo con lo stesso ceppo al dosaggio doppio, il DNA di questo batterio, è stato ritrovato e quantificato nei soggetti trattati nella mucosa nell'ultimo tratto del colon. Questo dato è in palese contraddizione con le deduzioni fatte da Vecchione e Gasbarrini che hanno dimostrato come in 30 minuti in ambiente acido il tale ceppo scompare, non fornendo alcuna indicazione su come questo abbia un'attività clinicamente dimostrata. Questo ed altri esempi dimostrano come sia impossibile trarre alcuna indicazione dagli esperimenti in vitro in condizioni di simulate "fisiologiche" funzioni gastrointestinali; l'acritico trasferimento di questi dati ai risultati ottenuti negli ultimi 20-25 anni da questi batteri ne dimostra la loro non traslabilità nella pratica clinica.

Introduzione

I probiotici possono essere definiti come organismi vivi che esercitano un beneficio in termini di salute, nei riguardi dell'ospite che li assume.

I meccanismi attraverso cui questo avviene sono ancora oggetto di dibattito.

Se negli ultimi anni, è vero che sono state raccolte numerose acquisizioni circa i meccanismi suddetti, è altrettanto vero che le dimostrazioni scientifiche su cui si basano queste acquisizioni restano tuttora con un livello di evidenza non del tutto sufficiente.

Un grande interesse è andato progressivamente sviluppandosi per l'uso dei probiotici nel trattamento di alcune malattie e questo è dimostrato da due fattori:

- al 2017, sono stati pubblicati oltre 1500 trial con i probiotici. Questo numero è vertiginosamente salito nel 2018. Va sottolineato come per alcuni ceppi batterici siano più frequenti le *reviews* sistematiche che i trial clinici;

- più di 20 patologie sono state in qualche modo associate alle alterazioni del microbiota, in particolare, quello intestinale (Tab. I).

Inoltre hanno contribuito a questa situazione altri fattori come:

- la "relativa semplicità della procedura di identificazione, isolamento e riproduzione";
- lo scarsissimo numero di effetti collaterali;
- il costo relativamente basso nella produzione;
- la tassonomica definizione di "integratori alimentari";
- la possibilità di associarli ad altri alimenti (yogurt, formaggi, estratti di frutta, latte...).

Purtroppo, i dati a sostegno di questo interesse pur essendo riferiti a numerosissimi studi, presentano dei limiti: non sono comparabili facilmente tra di loro, per le metodologie utilizzate, in particolare: l'uso

di differenti batteri, la mancanza di studi comparativi tra differenti specie di batteri, la non riproducibilità di alcuni dati, la mancanza di disegni scientifici appropriati con *end-points* dichiarati, l'eterogeneità dei soggetti studiati in termine di genetica, età, sesso, patologie, alimentazione, ecc.

Quest'ultimo fatto è di cruciale importanza, infatti, l'eterogeneità nel microbiota intestinale, risulta essere di genere, di distretto corporeo (ad es. il microbiota dell'intestino è diverso da quello del colon), di età, e non tiene conto che il microbioma risente dell'alimentazione abituale.

Quindi ne consegue che la comparazione di dati europei, non europei, asiatici ecc, non sempre riportata negli studi e nelle numerose *reviews* pubblicate anche da organismi "titolati", è in grado di fornire risposte mai definitive, ai quesiti sopra menzionati ma piuttosto risposte limitative e soprattutto cautelative.

Questa interazione, specialmente tra pro-

TABELLA I.**Potenziati patologie gastrointestinali.**

Treatment and prevention of acute diarrhea in children and adults Prevention of acute diarrhea associated with antibiotics Prevention of diarrhea <i>Clostridium difficile</i> Prevention of diarrhea induced by radiation
Prevention of colorectal cancer
Adjuvant in the treatment of infection by <i>Helicobacter pylori</i>
Adjuvant in the prevention and treatment of hepatic encephalopathy
Adjuvant in the treatment of "immunological" diseases
Inflammatory bowel diseases: • Crohn's disease • ulcerative colitis • inflammation of the pouch (after resection)
Irritable bowel syndrome
Childhood colic
Lactose intolerance
Enterocolitis necrotizing
Non-alcoholic fatty liver disease
Adjuvant in the prevention of systemic infections (also in post-surgical)

biotici e microbi residenti nell'intestino è, in linea di massima, il meccanismo chiave che potenzialmente influenza la salute dell'ospite. Stime suggeriscono che più di 40 trilioni di cellule batteriche sono presenti nel colon di un essere umano adulto. Tutti assieme i microbi intestinali raggiungono circa 600.000 geni per ogni essere umano ma questo non è uguale, come detto, per tutti i distretti del corpo umano (Tab. II).

È importante sottolineare che la diversità tra individuo e individuo, in termini di specie

e ceppi batterici, è piuttosto rimarchevole: ogni individuo in genere ha un proprio *pattern* distintivo di composizione batterica del microbiota. Questa viene determinata, in parte, dal genotipo dell'ospite, dalla colonizzazione al momento della nascita e quindi, attraverso una trasmissione verticale, al determinismo delle abitudini alimentari.

L'interazione tra batteri intestinali e il loro ospite è una relazione di simbiosi.

Infatti, i batteri intestinali hanno un'importante funzione nella regolazione dell'immu-

nità: presenza della mucosa del piccolo e grande intestino nelle placche del Peyer, e nei follicoli linfoidi.

Queste strutture sono fondamentali per indurre la risposta adattativa del sistema immune.

In condizione di malattia, in particolare dell'apparato digerente, la flora intestinale degli individui tende a cambiare. Ad esempio, nelle malattie infiammatorie intestinali è stata dimostrata come sia diminuita la diversità e l'eterogeneità dei ceppi batterici presenti, rispetto alla stessa, in condizione di non malattia.

Questo può avvenire attraverso l'interazione con i microbi commensali o potenzialmente patogeni, generando prodotti metabolici come ad esempio gli acidi grassi a catena corta oppure comunicando con la cellula ospite attraverso segnali chimici. Questi meccanismi possono innescare un'azione antagonista sui potenziali patogeni in ambiente intestinale che risulta beneficiarne. Infine, possono rinsaldare le barriere intestinali, dilatate dall'infiammazione, diminuendo i livelli della stessa e aumentando la risposta immune agli antigeni.

Questo fenomeno viene ritenuto capace di generare effetti benefici che includono ad esempio, l'incidenza e la severità della diarrea. Questo infatti è uno dei più largamente riconosciuti uso dei probiotici.

Meccanismi di azione

I numerosissimi studi sui meccanismi di azione dei probiotici, hanno risentito e risentono della difficoltà di "traslare" dal laboratorio (studi in vitro), i risultati ottenuti, all'uso clinico.

Infatti, la riproduzione in vitro di un ambiente così variegato in termini di chimica e di fisica, che è l'intestino umano, risulta praticamente impossibile "in toto" e gli scienziati hanno affrontato gli argomenti limitatamente al set sperimentale da loro scelto.

Questo ha portato e porta al fatto che un criterio generale viene ridotto a limitati e parcellari set sperimentali che non è possibile riportare a quadri generali sia pur di settore. Ne consegue che esistono dei limiti ai risultati finora prodotti. Questi possono essere riassunti già da quanto prima detto, dalle differenze del microbiota umano e dalle differenti metodologie di lavoro.

Va osservato come esistono più lavori in

TABELLA II.**Microbiota intestinale umano.**

Stomaco e duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Sono relativamente pochi microrganismi presenti, $\geq 10^3$ cellule per grammo di contenuto • Principalmente lattobacilli e streptococchi • Questo è dovuto alla presenza di acido, bile, enzimi pancreatici che sopprimono la maggior parte dei microbi ingeriti. Inoltre la costante attività motoria impedisce la stabile colonizzazione nel lume gastrico e del piccolo intestino
Digiuno e ileo	<ul style="list-style-type: none"> • Qui il numero dei batteri aumenta progressivamente da 10^4 nel digiuno fino alla 10^7 per grammo di contenuto nell'ileo
Colon	<ul style="list-style-type: none"> • Il colon è il più "popolato" da anaerobi: circa 10^{12} cellule per grammo di contenuto

TABELLA III.

Probiotici.

Benefici immunologici:
<ul style="list-style-type: none"> • attivare macrofagi locali per aumentare la presentazione di antigene linfocitario B e migliorare la produzione della secrezione di immunoglobulina A (IgA), sia localmente che sistemicamente • modulare il profilo delle citochine • indurre tollerabilità agli antigeni alimentari
Benefici non immunologici:
<ul style="list-style-type: none"> • digerire cibo e competere con sostanze nutritive con agenti patogeni • alterare il pH locale per creare un ambiente non favorevole per agenti patogeni • produrre batteri per inibire agenti patogeni • cercare radicali superossidanti • stimolare la produzione di cellule mucipare epiteliali • rafforzare la funzione della barriera intestinale • garantire aderenza con agenti patogeni • modificare agenti patogeni derivati da tossine

vitro che in vivo e che la maggior parte di questi sono su bambini. Minore è il numero di lavori sugli adulti.

Pochissimi studi sono stati affrontati con metodologie accurate e quindi con risultati soddisfacenti dal punto di vista scientifico e quindi traslazionale.

Dati più interessanti sono stati ottenuti in alcune patologie (Tab. I).

I più significativi sono i dati sulle diarree da retrovirus sempre nei bambini e sulla diversa composizione del microbiota intestinale nelle malattie infiammatorie gastroentericali. Sono stati, inoltre, sviluppati diversi *trials* per valutare l'efficacia in clinica delle varie specie e sottospecie di lattobacilli somministrati in singola specie o in miscele di specie (Tab. III).

Pochissimi sono gli studi comparativi in doppio cieco tra un probiotico verso un altro a confronto. Un esempio di ciò è dato dalla necessità di fornire l'evidenza che ogni batterio somministrato per via orale sia in grado di sopravvivere a pH acido gastrico e a pH alcalino intestinale e alla bile presente in esso. L'ambiente intestinale umano è un ambiente piuttosto "ostile".

Infatti, come prima detto, il numero dei batteri che formano il microbioma intestinale è diverso e raggiunga il suo massimo nel colon.

Giusto per ricordare che nello stomaco vige un pH 2 ≤; a partire dal duodeno il pH va a superare gli 8-8,4 ≤ e inoltre è presente la bile che chimicamente è un detergente. Nel colon il pH è circa 7.

Questi test devono essere fatti per poter prendere in considerazione un lattobacillo per l'uso in clinica. Quindi i lattobacilli attualmente in commercio sono stati sottoposti, in un modo o nell'altro, a questi test. Quello che non è stato possibile eseguire sono i test in condizioni di "real world", cioè nella usuale pratica clinica anche se alcuni di questi lattobacilli sono in commercio da qualche decina di anni.

In altre parole, il probiotico o la miscela di probiotici assunti si troveranno difficilmente nelle condizioni sperimentali utilizzate per caratterizzarli.

Questo va sottolineato in quanto, recentemente, due articoli, uno in vitro e un altro come redazionale apparso su questa stessa rivista, hanno comparato diversi lattobacilli attualmente in commercio in vitro prima, in condizioni di *simulated gastric and intestinal secretion* e quindi, nel secondo lavoro, sono stati ripresi questi dati e riportati a criteri puramente clinici.

È importante sottolineare come nello studio in vitro si sperimentavano i batteri in cui la variante era il pH gastrico e/o la secrezione intestinale più bile.

Da un punto di vista strettamente fisiologico a eccezione del digiuno notturno, le condizioni chimico-fisiche dell'intestino sono completamente differenti, ciò dovuto al cibo assunto, alle ore nelle quali il cibo transita attraverso l'intestino, a potenziali farmaci che modificano transito e pH intestinale e che quindi rendono di minor valore i risultati ottenuti in vitro.

In altre parole, la valenza del superare il pH acido e il pH alcalino del duodeno e dell'intestino non può assolutamente esser traslata nella pratica clinica in quanto la media di ore in cui l'intestino è a completo digiuno, cioè come rappresentato nello studio in vitro, è completamente diverso. Infatti, lo stomaco e il duodeno impiegano tra le 3 e le 4 ore per svuotarsi, lo stesso dicasi, se non di più, per il piccolo intestino tenue e l'ileo. Quindi, per più della metà del tempo delle 24 ore della giornata nell'intestino vige un pH diverso da quello dello studio in vitro. Questo è dimostrato dal fatto che questi integratori da anni, come menzionato, sono in commercio e esistono lavori che dimostrano un'efficacia clinica a livello dell'intestino e del colon.

In altre parole, i batteri, le spore, i lieviti, passano le barriere suddette e giungono nel colon dove svolgono la loro azione provocando, come dimostrato da una recentissima *systematic review* sui dati *Cochrane* 2018 dalla dottoressa Parker (*Nutrition*), che dimostra che le evidenze di tipo A, cioè supportate da dati scientificamente accettabili, sono semplicemente quattro e riguardano principalmente condizioni patologiche come: incidenza di diarrea (pediatrico), la durata della di diarrea (pediatrico), l'ospedalizzazione e la lunghezza del periodo di diarrea (pediatrico/adulti), l'incidenza di diarrea associata a *Clostridium difficile*, in pazienti trattati con antibiotici (pediatrici/adulti).

In questi studi, inoltre, l'evidenza di effetti indesiderati è praticamente inesistente.

Se questo dato lo paragoniamo alla *systematic review* della *Cochrane* del 2015 risulta evidente come siano 4 o 5 i lattobacilli e i lieviti che abbiano fornito gli studi con evidenza 1 (Tab. IV) (Yacult, Activia, Dicoflor, LGG, Codex).

Per quanto riguarda le altre patologie, sempre diarrea associata ad antibiotici, diarrea e infiammazione delle Pouch nelle malattie infiammatorie gastroentericali, trattamento della diarrea acuta negli adulti, sono ancora più o meno gli stessi batteri e lieviti che mostrano un livello di evidenza 2 nell'indurre la remissione della diarrea nel mantenimento della remissione, nel trattamento della diarrea acuta negli adulti.

Quanto al *Clostridium difficile* associato a diarrea o prevenzione il livello è 3.

TABELLA IV.

Livelli di evidenza per i benefici del trattamento relativi alla domanda: "Questo intervento aiuta?" (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Adulti	Ceppo dei probiotici
<p>DIARREA Diarrea associata ad antibiotici (Livello evidenza 1)*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yacult • Activia • Dicoflor • Codex 	<ul style="list-style-type: none"> • Yogurt con <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i>, e <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>L. acidophilus</i> CL1285 e <i>L. casei</i> (Bio-K+1285) • <i>L. rhamnosus</i> GG • <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745
<p>Diarrea associata ad antibiotici (Livello evidenza 2)**</p> <ul style="list-style-type: none"> • VSL#3 • Activia 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L. acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> BI-04 • <i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>L. acidophilus</i> W37 e W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, e <i>L. salivarius</i> W24
<p>IBD - INFIAMMAZIONE DELLA "POUCH" (Livello evidenza 2)** Mantenimento della remissione clinica</p> <ul style="list-style-type: none"> • VSL#3 • Lacteol 	<ul style="list-style-type: none"> • Miscela contenente ceppi di <i>L. plantarum</i>, <i>L. casei</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>, <i>B. infantis</i>, <i>B. longum</i>, <i>B. breve</i> e <i>S. salivarius subsp. thermophilus</i>
<p>DIARREA Trattamento di diarrea acuta negli adulti (Livello evidenza 2)**</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactofluorene • Dicoflor • Codex 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L. paracasei</i> B 21060 o <i>L. rhamnosus</i> GG • <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, ceppi di <i>S. cerevisia</i>
<p>Prevenzione di <i>Clostridium difficile</i> - associato a diarrea (o prevenzione di recidiva) (Livello evidenza 2)***</p> <ul style="list-style-type: none"> • VSL#3 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L. acidophilus</i> CL1285 e <i>L. casei</i> LBC80R • Yogurt con <i>L. casei</i> DN114 e <i>L. bulgaricus</i> e <i>S. thermophilus</i>

* Revisione sistematica di trial randomizzati; ** Trial randomizzato o studio osservazionale con risultati molto importanti; *** Studio non randomizzato/studio di follow-up.

I prodotti associati a questi effetti sono: Activia, Lactéol, Dicoflor, Codex e Lactoflorene, VSL#3.

Infine solo un lavoro viene citato nella *systematic review* del 2018 riguardante il *bacterium clausii*, riguardante l'efficacia nella prevenzione della diarrea associata ad antibiotici nei bambini (Goldberg 2015).

È stato dimostrato come ultimo dato, infine, sempre nel 2018, come utilizzando la tecnica molecolare di finger DNA, trattando per 7 giorni con *Lactobacillus rhamnosus* GG (Dicoflor Plus 12 MLD di batteri) e con-

frontandolo con lo stesso ceppo al dosaggio doppio, il DNA di questo batterio è stato ritrovato nella mucosa dei soggetti trattati e quantificato nell'ultimo tratto del colon.

In aggiunta, è stata dimostrata l'efficacia nell'indurre un decremento statistico delle citochine infiammatorie: interleuchina IL-17 e TNF-alfa.

Questo dato è in palese contraddizione con le deduzioni fatte da Vecchione e Gasbarrini che avrebbero dimostrato come in 30 minuti in ambiente acido il Dicoflor scompare.

Un dato fondamentale nel valutare que-

sti lavori è se il batterio studiato aderisce alla mucosa intestinale o, come riportato da numerosi studi in letteratura, solo come presenza nelle feci.

Appare evidente che tra essere presente nelle feci e aderire alla mucosa intestinale, passi una grande differenza e sostanziale. Recentemente è stato dimostrato come il *Lactobacillus rhamnosus* GG (Dicoflor) somministrato, sia stato ritrovato nella mucosa rettale nei soggetti cui era stato somministrato. Questo è stato fatto attraverso uno studio che valutava il DNA somministrato e il DNA ritrovato (2018).

Stesso discorso: non è stato ritrovato in molti dei lattobacilli studiati, un unico riferimento al *bacillus clausii* (Enterogermina) si riferisce a uno studio in vitro in cui il batterio veniva ritrovato nella mucosa di pollo (2005).

La comparazione quindi tra questi due batteri o altri batteri, dimostra come sia impossibile trarre alcuna indicazione circa le differenze tra di loro, ma soprattutto come dati tratti dagli esperimenti in vitro in condizioni di simulate "fisiologiche" funzioni gastrointestinali e il loro rispettivo acritico trasferimento ai dati clinici e ai risultati nell'uomo ottenuti negli ultimi 20-25 anni da questi batteri, sia in palese contraddizione.

Conclusioni

In conclusione, questa breve revisione dei dati della letteratura scientifica sui probiotici dimostra che solamente in pochissimi studi è stato possibile ricavare dei dati scientificamente robusti e tali da poterne indirizzare l'uso in clinica.

I dati analizzati in maniera estremamente adeguata sulle *systematic reviews* identificate sui lavori della *Cochrane Library*, di 35 *reviews* identificate, solo 14 hanno fornito dati utilizzabili ed in particolare, il livello A e/o 1, sono stati identificati per la diarrea acuta o provocata da antibiotici in particolare nei bambini; lo stesso dicasi per la rettocolite ulcerosa anche in forma di pouch, Non sono risultati conclusivi i lavori per la malattia di Crohn, sono risultati accettabili quelli sulle coliti "non differenziate", non sono risultati conclusivi i lavori per le patologie epatiche e, infine, anche i dati nel trattamento e nella prevenzione della infezione da *Clostridium difficile* non sono risultati conclusivi.

Quello che viene da tutti sottolineato è che, pur se i probiotici usati nei disordini

gastrointestinali possono avere un effetto benefico, la mancanza di dati come la specie, i ceppi, il dosaggio, il processo di manifattura, le condizioni di stoccaggio, di spedizione dei probiotici usati, non vengono quasi mai determinati. Questo è un "bias" che contribuisce a determinare la non conclusività e la mancanza di risultati robusti in questo interessantissimo campo.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Onlus S. Andrea.

Bibliografia di riferimento

CADTH. *Probiotics for Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infection: A review of Clinical Effectiveness*. Rapid Response Service. Version 1.0; September 20, 2018, Report Length: 29 pages.

Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for

Pediatric Infectious Diseases. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.

Hill C, Guarner F, Reid G, et al. *Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.

Ianiro G, Sciumè GD, Gasbarrini A. *Nuove acquisizioni sui probiotici: dalla ricerca alla pratica clinica*. *Il medico pediatra* 2018;27(4):29-34.

Ianiro G, Rizzati G, Plomer M, et al. *Bacillus clausii for the treatment of acute diarrhea in children; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Nutrients* 2018;10(8) pii: E1074.

Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, et al.; ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:117-24.

Pagnini C, Corleto VD, Martorelli M, et al. *Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of Lactobacillus rhamnosus GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study*. *World Gastroenterol* 2018;24:4652-62.

Parker E, Roy Tina BS, D'Adamo C, et al. *Probiotics and gastrointestinal conditions: an overview of evidence from the Cochrane Collaboration*. *Nutrition* 2018; 45:125-34.

Szajewska H, Kolodziej M. *Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea*. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:793-801.

Szajewska H, Skorcka A, Ruszczynski M, et al. *Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children-up dated analysis of randomised controlled trials*. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:467-76.

Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, et al. *Compositional Quality and Potential Gastrointestinal Behavior of Probiotic Products Commercialized in Italy*. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:59.

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Probiotics and Prebiotics*. February 2017.

Disturbo depressivo maggiore e sintomi somatici

Diagnosi, diagnosi differenziale, comorbidità e principi di trattamento

Alessandro Cuomo^{1,2}, Andrea Fagiolini¹

¹ Divisione di Psichiatria, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena; ² UO Psichiatrica, ASST Mantova 1

video

<https://www.youtube.com/watch?v=D23-ASfMZvw&t=10s>



Summary. Major depressive disorder (MDDs) is characterised by affective-emotional, cognitive and physical symptoms. Affective symptoms may include feelings of hopelessness and profound sadness, irritability, reduced interests, anxiety, reduced ability to experience pleasure. Cognitive symptoms may include decreased concentration, difficulty in maintaining attention, indecisiveness, poor ability to plan and organize, reduced memory, declined mental sharpness, guilt feelings, reduced motivation, decreased thinking speed, and pessimism. Physical symptoms may include increased or reduced appetite and weight, decreased energy, fatigue, physical agitation or retardation, and reduced or increased sleep. Although they are not officially included in the DSM 5 core diagnostic criteria for a major depressive episode, other physical symptoms are frequently present in patients with MDD, including headaches, gastrointestinal problems (e.g. stomach problems, diarrhea), and pain. MDD is a medical illness. In some cases, physical symptoms, are not associated to another medical illness. In other cases, however, physical symptoms may be due to another illness (such as a rheumatic-musculoskeletal or other inflammatory disease, migraine, or a gastrointestinal illness) but highly amplified in frequency or intensity by MDD. Interestingly, there may be patients who experience physical symptoms without fulfilling the criteria for MDD or for a physical illness, in which cases a diagnosis of Somatic Symptoms Disorder (SSD) should be ruled out. This paper evaluates the constellation of symptoms with which MDD may present, with a special focus on physical symptoms and their relationship to MDD, SSD, and/or a comorbid physical illness. Diagnostic and treatment strategies are reviewed. An integrated and collaborative treatment between the general practitioner - primary care physician and the psychiatrists is recommended and advocated.

Disturbo depressivo maggiore e sintomi somatici

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è caratterizzato da sintomi emotivi, fisici e cognitivi. Il paziente depresso esperisce profonda tristezza, perdita di interessi e apatia per tutto il giorno, insieme a una serie di sintomi fisici (come alterazione dell'appetito, ritardo o agitazione psicomotori, alterazioni del sonno, riduzione dell'energia) e cognitivi (come deficit di attenzione, concentrazione, memoria, progettualità e pensieri negativi). Nel DSM-5¹ i criteri per la diagnosi del DDM prevedono infatti la presenza di almeno cinque dei seguenti sintomi (almeno uno dei sintomi deve essere l'umore depresso o la perdita di interesse e capacità di provare piacere), per un periodo di almeno due settimane, accompagnati da una significativa alterazione del normale funzionamento:

- umore flemmatico, depresso (ad es. tristezza, senso di vuoto, perdita di speranza)

- per la maggior parte del giorno, per la maggior parte dei giorni;
- diminuzione dell'interesse o del piacere nel fare qualsiasi cosa, per la maggior parte della giornata, per la maggior parte dei giorni;
- perdita oppure aumento di peso o dell'appetito, nella quasi totalità dei giorni;
- agitazione o rallentamento psicomotori quasi ogni giorno;
- perdita delle energie, fatica, per la maggior parte dei giorni;
- sentimenti di colpa eccessivi o inappropriati per la maggior parte dei giorni;
- difficoltà a concentrarsi, a pensare, indecisione patologica, per la maggior parte dei giorni;
- ricorrente ideazione suicidaria, pensieri di morte oppure tentativi di suicidio o piano specifico per suicidarsi.

I sintomi "fisici" della depressione includono riduzione o aumento di peso, ritardo o agitazione psicomotori, ridotta energia, faticabilità, alterazioni nella funzione sessuale e alterazioni nel sonno. Molto spesso, inoltre, il DDM si associa a dolore fisico (ad es. dolori articolari, rachialgie o cefalea), spesso sottostante a una base organica ma comunque percepito in modo più intenso di come sarebbe percepito in assenza di depressione.

Un'alta percentuale dei pazienti con depressione in cerca di trattamento in un setting di cure primarie riporta solo (o prevalentemente) sintomi fisici, che possono rendere la depressione più difficile da diagnosticare nonostante la presenza dei sintomi fisici nella depressione rappresenti più la regola che l'eccezione.

Ad esempio, esiste una stretta relazione tra disturbo depressivo e dolore, specialmente dolore cronico. Non sorprendentemente, circa i due terzi di tutti i pazienti depressi trattati nel setting della Medicina Generale presentano sintomi fisici di dolore². Analogamente, almeno il 50% dei pazienti con varie sindromi dolorose sviluppa depressione, con rischio influenzato

da variabili come gravità, frequenza, persistenza e numero di sintomi del dolore^{3,4}. Tra l'altro, il dolore fisico e la depressione hanno una profonda connessione biologica. Ad esempio, i neurotrasmettitori serotoninina e norepinefrina influenzano sia il dolore che l'umore⁵.

In generale, peggiore è il decorso dei sintomi fisici dolorosi, più grave è la depressione. Inoltre, una delle principali malattie psichiatriche secondarie a una malattia fisica è la depressione. Per un medico di medicina generale, dunque, è importante sapere che almeno il 20-30% dei pazienti con malattia fisica cronica soffrono di una depressione coesistente⁶.

Disturbo da sintomi somatici

Il disturbo da sintomi somatici (DSS) (precedentemente chiamato "somatoforme") viene definito dal DSM-5 come la contemporanea presenza di uno o più sintomi fisici persistenti associati a pensieri e comportamenti eccessivi e sproporzionati, riguardo alla gravità dei sintomi stessi, che possono interferire negativamente e compromettere il normale svolgimento della vita quotidiana¹.

Attualmente la diagnosi di DDS si focalizza su sintomi fisici oggettivi, mentre in passato veniva posta l'attenzione esclusivamente sui MUS (*medically unexplained symptoms*), ovvero sulla mancanza di una spiegazione medico-internistica. Il primo aspetto evidente della nuova caratterizzazione nel DSM-5 è l'importante semplificazione rispetto al passato (ovvero quanto si trovava nel DSM-IV-TR) nel tentativo di offrire un minor numero di quadri clinici, definendoli più chiaramente e rendendoli fruibili anche per il medico di medicina generale che rappresenta spesso il primo step clinico di questa tipologia di pazienti.

La diagnosi include, quindi, sia condizioni senza spiegazione medica, sia condizioni in cui è presente una patologia di base, i cui sintomi tuttavia sono esageratamente amplificati e/o intensi. Il DSM-5 richiede infatti che siano presenti alcune condizioni principali:

- uno più sintomi somatici angoscianti o che comportano un'interruzione significativa delle normali attività della vita quotidiana;
- pensieri, sentimenti o comportamen-

ti eccessivi rispetto alla situazione di salute ma a essa connessi; in particolare devono essere presenti almeno un pensiero sproporzionato e persistente circa la gravità dei propri sintomi, un livello costantemente elevato di preoccupazione ansiosa per la propria condizione di salute e/o malattia, eccessivi dispendio e impegno di tempo ed energie (anche in forma di semplice preoccupazione) in relazione ai sintomi e/o alla propria salute;

- una dimensione temporale che prevede persistenza tipicamente di almeno 6 mesi anche se eventualmente in assenza di uno dei sintomi somatici originari.

La categoria in sé, del resto, è del tutto nuova nella sua organizzazione, ed è stata oggetto di un prolungato dibattito anche all'interno del sottogruppo di psichiatri incaricati di redigerla. Il DSM-5 ha eliminato le diagnosi di disturbo di somatizzazione, disturbo somatoforme indifferenziato, ipocondria e disturbi del dolore.

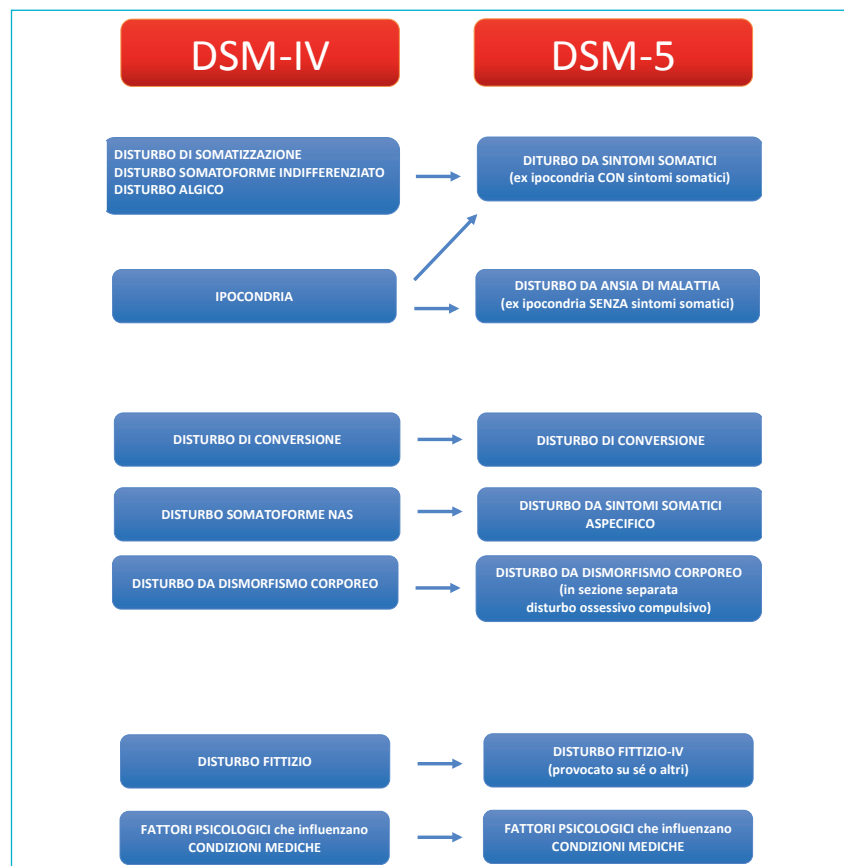
La maggior parte dei pazienti che hanno precedentemente ricevuto queste diagnosi sono ora diagnosticati nel DSM-5 con DSS (Fig. 1).

I disturbi da sintomi somatici, sono caratterizzati da una sintomatologia piuttosto ampia e variegata, e includono quadri precedentemente classificati come:

- disturbo di somatizzazione;
- disturbo algico;
- disturbo somatoforme indifferenziato;
- disturbo di conversione;
- disturbo da ansia da malattia (precedentemente classificato come ipocondria).

L'eziologia di questo disturbo è complessa e non ancora del tutto nota ma sono stati individuati alcuni fattori di rischio comuni come: patologie psichiatriche in comorbilità (con stime che vanno dal 55 all'85% soprattutto afferenti alla sfera depressiva), patologie fisiche concomitanti, elevate condizioni di stress, concomitanza temporale con eventi traumatici, età avanzata e sesso femminile (con rapporto donna-uomo di 10:1,9), continuativa richiesta di

FIGURA 1.



cure primarie e/o indagini diagnostico-strumentali ⁷.

Epidemiologia

La prevalenza del DSS nella popolazione generale è stimata tra il 5 e il 7% ⁶, il che rende questa una delle categorie più comuni per il paziente nell'assistenza primaria ⁸. Una percentuale stimata tra il 20 e il 25% dei pazienti che presentano i sintomi somatici acuti sviluppa una malattia somatica cronica ⁹. L'epidemiologia delle condizioni in cui siano associati sintomi fisici e mentali, inclusi i disturbi da sintomi somatici, è tutt'oggi oggetto di studio poiché l'inquadramento clinico di tali patologie è in evoluzione. Questi disturbi possono iniziare nell'infanzia, nell'adolescenza o nell'età adulta ¹⁰. L'esordio avviene solitamente prima dei 30 anni di età e la maggior parte dei pazienti manifesta una molteplicità di sintomi fisici, con intensità variabile, accumulati da un sintomo prevalente: il dolore. La malattia da sintomi somatici rappresenta un problema sia per il medico che per il paziente ed è spesso associata all'effettuazione di test e trattamenti non necessari ¹¹.

Diagnosi differenziale

Le seguenti diagnosi devono essere considerate nei pazienti con sospetta sintomatologia somatica perché i sintomi possono essere indicativi di altri disturbi mentali: depressione, disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo da uso di sostanze, sindromi di eziologia non chiara (ad es. sindrome da dolore non maligno, sindrome da stanchezza cronica) e condizioni mediche non psichiatriche ¹².

Il paziente con disturbi somatici lamenta spesso dolore diffuso in una o più aree. Distinguere il dolore di origine psicologica da quello di origine organica può divenire un'impresa non facile per il medico di medicina generale che rappresenta spesso il primo contatto con un professionista sanitario ¹³. Talvolta la manifestazione del dolore come sintomo somatico inspiegabile viene strumentalizzata al fine di ottenere un'ingiustificata prescrizione di analgesici e può rappresentare un fattore eziologico di abuso di sostanze. Un approccio diagnostico differenziale è essenziale anche nel follow-

up poiché i soggetti con un quadro clinico somatoforme possono sviluppare nuove patologie organiche che rischiano di essere sottostimate a causa del background comportamentale del paziente ¹⁴.

La relazione terapeutica tra il medico di medicina generale e il paziente è fondamentale per la gestione clinica ottimale del disturbo. La comunicazione nel setting ambulatoriale, priva di un atteggiamento giudicante, ricopre un ruolo centrale nel trattamento poiché consente al paziente di convalidare le proprie potenzialità e affrontare realisticamente il disagio ¹⁵. Il medico di medicina generale può incoraggiare il paziente a raggiungere un miglioramento della propria quotidianità vivendo positivamente la cronicità della sintomatologia piuttosto che ricercare una terapia risolutiva con scarsi risultati. Stabilire con il paziente un follow-up costante, con graduale riduzione dei controlli, ha mostrato un decremento della presenza di nuovi sintomi e una riduzione dell'ospedalizzazione del 53% ¹⁶. Nei casi in cui sia presente una malattia organica e si ritenga che i sintomi siano amplificati o peggiorati dalla contestuale presenza di una depressione o di un'altra condizione psichiatrica, è opportuno discutere questa possibilità con il paziente, facendo presente che la malattia psichiatrica non è una scelta, né qualcosa di fittizio, "inventato", né l'indicatore di una debolezza o di qualcosa per cui doversi giustificare o, peggio, condannare. È opportuno, ad esempio, spiegare come il decorso di molte malattie (ad es. Chron, colite ulcerosa, malattie reumatiche ecc.) influenzi, e sia allo stesso tempo influenzato, da aspetti psichiatrici-psicologici e possa dunque essere migliorato attraverso un intervento appropriato su tali condizioni.

È dunque utile che i medici di medicina generale abbiano familiarità con il corollario sintomatologico notevolmente eterogeneo dei sintomi fisici che possono essere causati o amplificati da aspetti afferenti all'area delle malattie mentali-psicologiche (come dolore, disturbi gastrointestinali, sessuali, mestruali, neurologici o pseudo-neurologici). In questo modo, potrà essere data considerazione adeguata anche a questi sintomi, sia sul versante "somatico-organico" che su quello mentale-psicologico.

Anche per quanto riguarda gli aspetti mentali è interessante notare che, nonostante in circa due terzi dei pazienti con depressione il quadro clinico sia dominato da sintomi somatici (anergia, insonnia, alterazioni di libido, riduzione dell'appetito, algie diffuse), viene spesso dedicata maggiore attenzione alla possibile problematica medico-internistica rispetto a quella psicologica-psichiatrica ¹⁷.

Comorbidità tra sintomi somatici del DDM, DSS e sintomi somatici di malattie fisiche: strategie di trattamento

I sintomi fisici di depressione, i sintomi del DSS e i sintomi somatici di molte malattie organiche sono simili e spesso sovrapposti. È dunque complesso, e talvolta impossibile, specificare in modo preciso quali sintomi (e quanta della loro intensità) siano attribuibili al quadro mentale e quali siano invece attribuibili al quadro organico-somatico. Nella maggior parte dei casi, il trattamento integrato garantisce comunque un migliore outcome. Concordare e stabilire un patto terapeutico permette di offrire un feedback favorevole, utile al paziente per la comprensione della propria malattia e dei necessari percorsi diagnostici e terapeutici, anche al fine di evitare esami diagnostici inutili, interventi chirurgici non necessari e continue richieste assistenziali ¹⁸.

La concomitanza tra depressione, dolore e altri sintomi fisici rappresenta la regola piuttosto che l'eccezione ed è quindi necessario riconoscere e inquadrare subito queste condizioni, per favorire un trattamento integrato e appropriato (sia per la depressione che per le malattie somatiche concomitanti), evitando un approccio unidimensionale (ad es., rivolto esclusivamente agli aspetti mentali-psicologici o esclusivamente agli aspetti di malattia somatica, se presente), che spesso è insufficiente e inefficace ¹⁹.

Il trattamento del DSS comprende nella maggior parte dei casi una terapia cognitivo-comportamentale, mirata alla gestione di pensieri e comportamenti che contribuiscono ad aumentare lo stress e l'eccessiva preoccupazione per la salute. La scelta di una psicoterapia di supporto scaturisce generalmente dall'approccio positivo nel contesto dell'assistenza primaria

che favorisce l'orientamento del paziente verso i servizi offerti dal sistema di salute mentale ²⁰.

Il trattamento farmacologico si concentra soprattutto sulla gestione dimensionale di dolore, depressione, ansia, tensione, attacchi di panico, accelerazione del pensiero, rimuginazioni, insonnia e problemi comportamentali. L'effetto degli antidepressivi è legato non solo all'efficacia sulla sfera affettivo-ansiosa ma anche all'attività analgesica di alcuni composti, che si pensa sia mediata principalmente dal blocco della ricaptazione di noradrenalina e serotonina, in grado di aumentare l'attivazione dei neuroni inibitori nelle vie discendenti del dolore ²¹. Gli antidepressivi (ad es. triciclici) possono produrre effetti anti-nocicettivi anche attraverso il blocco di un sottotipo di canale del sodio implicato nel dolore neuropatico ²².

I farmaci utilizzabili nel trattamento farmacologico della depressione con sintomi somatici, della depressione in comorbilità con DDS o della depressione in comorbilità con sintomi da malattie fisiche includono:

- **Antidepressivi triciclici (TCA)**, in particolare quelli più serotoninergici (ad es. amitriptilina, imipramina, nortriptilina). Per decenni, i farmaci triciclici sono stati utilizzati per la loro efficacia nel DDM ma anche in sindromi dolorose, in quest'ultimo caso a dosi inferiori a quelle tradizionalmente prescritte per la depressione. I benefici degli antidepressivi triciclici sono stati confermati da metanalisi e studi clinici su sindromi funzionali ²³⁻²⁵. Questi farmaci devono comunque essere usati con molta cautela in pazienti con malattie fisiche che possano risentire negativamente dei loro effetti collaterali, soprattutto quelli anticolinergici e pro-aritmici.
- **Duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina e milnacipran**. Questi farmaci inibiscono la ricaptazione presinaptica di serotonina, norepinefrina e, in misura minore, di dopamina. Sono associati sia ad attività antidepressiva che a un'accettabile gestione del dolore (ad es. osteoartrite e fibromialgia) e un minor numero di effetti collaterali rispetto ai TCA ²⁶⁻³⁰.
- **Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI)**. Questi composti sono tra i farmaci più usati per il tratta-

mento del DDM ma complessivamente non sono raccomandati come terapia di prima linea nel dolore cronico. Sono piuttosto da considerare quando la sintomatologia relativa alle aree di umore e/o ansia si presenti in concomitanza con il dolore e sia predominante. Inoltre, nonostante una migliore efficacia sul dolore, i TCA, aumentando le catecolamine, diminuiscono la sensibilità all'insulina rischiando di esacerbare intolleranza al glucosio. Al contrario, un aumento della funzione serotoninergica migliora la sensibilità all'insulina, rendendo gli SSRI un'alternativa per alcuni pazienti, ad esempio quelli con il diabete. Le scelte SSRI più consigliate in termini di efficacia e tollerabilità risultano essere citalopram, paroxetina, fluoxetina (quest'ultima non nel dolore neuropatico ma nella fibromialgia) ³⁰⁻³⁴. Molti di questi farmaci hanno interazioni farmacocinetiche con i farmaci usati per il trattamento di altre malattie e devono quindi essere usati con cautela e con gli opportuni aggiustamenti di dose dei farmaci concomitanti in pazienti che ricevano altre terapie.

- **Mirtazapina**. Questo farmaco ha mostrato efficacia nel DDM e una riduzione di durata e intensità della cefalea cronica di tipo tensivo in uno studio controllato in pazienti resistenti al trattamento ³⁵.
- **Bupropione a rilascio prolungato**. Il farmaco è efficace nel trattamento del DDM. In uno studio controllato di pazienti con dolore neuropatico, ha dimostrato riduzione dell'intensità del dolore e dell'interferenza con la qualità della vita ³⁶.
- **Vortioxetina**. Si tratta dell'ultimo farmaco antidepressivo approvato in Italia per il trattamento della depressione, che presenta un profilo particolarmente interessante nel trattamento del DDM con sintomi somatici, anche in considerazione dei suoi aspetti farmacodinamici. Vortioxetina è infatti un antidepressivo multimodale che inibisce i recettori della serotonina 5-HT₇ e 5-HT₃, inibisce il trasportatore della serotonina ad alta affinità, attiva i recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}. I recettori 5-HT₃ mediano in gran parte l'attività iperalgesica della

serotonina che si verifica in risposta a lesione neuronale. L'attivazione dei recettori 5-HT₃ contribuisce a spiegare perché gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (che aumentano le concentrazioni di serotonina e quindi stimolano anche il recettore serotoninergico 5-HT₃) come la fluoxetina non sono indicati nel trattamento del dolore neuropatico, visto il rischio di amplificare, piuttosto che ridurre, il dolore. L'attività di antagonista al recettore 5-HT₃ potrebbe dunque limitare l'attività iperalgesica della serotonina che si verifica per stimolazione di questo recettore. L'azione analgesica di vortioxetina è stata studiata in un modello di lesione costrittiva cronica del dolore neuropatico nei topi ³⁷. L'azione di vortioxetina è stata confrontata con l'azione di dosi equivalenti di venlafaxina, un inibitore del reuptake della serotonina, della noradrenalina e della fluoxetina, un SSRI. Vortioxetina ha causato una robusta analgesia nei topi per lesioni da costrizione cronica e il suo effetto è risultato sovrapponibile a quello prodotto dalla venlafaxina. Al contrario, la fluoxetina è risultata inattiva nei topi con lesioni costrittive croniche. Vortioxetina ha aumentato la soglia del dolore meccanico nei topi senza modificare l'attività motoria. Questi risultati sollevano l'interessante possibilità che vortioxetina possa essere efficace nel trattamento del dolore neuropatico, nei pazienti con DDM in comorbilità. Ulteriori vantaggi nell'uso di vortioxetina in pazienti con DDM e sintomi fisici derivano dalla sua scarsa tendenza a interazioni farmacocinetiche con altri farmaci. Vortioxetina è metabolizzata a livello epatico, primariamente tramite ossidazione, catalizzata dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9, e successiva coniugazione con acido glucuronico. Contrariamente alla maggior parte degli SSRI, non sono stati osservati in studi di interazione farmaco-farmaco effetti, da parte di vortioxetina, di inibizione o induzione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5 ³⁸. Il basso rischio di interazioni è particolarmente utile in

pazienti con concomitanti malattie fisiche, che spesso assumono altri farmaci per la cura delle stesse. La bassa attività anticolinergica, inoltre, riduce il rischio di effetti collaterali come stitichezza, ritenzione urinaria o xerostomia³⁹. La sicurezza e la tollerabilità di vortioxetina negli adulti con DDM è stata valutata analizzando la natura, l'incidenza e la gravità degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) durante il trattamento acuto (6/8 settimane) in 11 studi randomizzati e controllati con placebo nel DDM, nonché durante gli studi di estensione a lungo termine, in open label. Vortioxetina non ha avuto alcun effetto diverso dal placebo su parametri di laboratorio clinici, peso corporeo, frequenza cardiaca o pressione arteriosa. Vortioxetina non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sui parametri ECG, compreso l'intervallo QTc. Nel trattamento a lungo termine, non sono stati osservati nuovi tipi di TEAE; l'aumento di peso medio è risultato di 0,7-0,8 kg. Pertanto, la vortioxetina (5-20 mg/die) appare sicura e generalmente ben tollerata nel trattamento del DDM⁴⁰. Uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con controllo parallelo, ha valutato l'effetto della vortioxetina sull'intervallo QT su un totale di 340 uomini sani, randomizzati a ricevere 1 dei seguenti 4 trattamenti per 14 giorni: 1) vortioxetina 10 mg una volta al giorno (QD); 2) vortioxetina 40 mg QD; 3) placebo QD; o 4) placebo QD nei giorni da 1 a 13 seguiti da una singola dose di moxifloxacina 400 mg (controllo positivo). Complessivamente, i risultati dello studio indicano che nessun paziente ha avuto un aumento dell'intervallo di ripolarizzazione significativamente superiore a placebo e che quindi è improbabile che vortioxetina influenzi la ripolarizzazione cardiaca in soggetti sani⁴¹.

Conclusioni

Il DDM si presenta frequentemente associato a sintomi fisici, che possono essere sintomi fondanti della depressione o sintomi di altre malattie organiche, amplificati dal DDM. In alcuni pazienti con DDM, i sintomi fisici diventano il nucleo centrale

della malattia. La somatizzazione è spesso connessa temporaneamente a stress psico-sociale e può persistere anche dopo la risoluzione dello stressante acuto, con la convinzione che la corretta diagnosi medica non sia stata ancora trovata. Pertanto, i pazienti e le famiglie possono continuare a richiedere cure mediche ripetute dopo essere stati informati che non è stata trovata alcuna malattia fisica acuta oppure che i sintomi di una malattia fisica sono amplificati da aspetti psicologici o comunque inerenti una malattia mentale come la depressione e che i sintomi fisici, qualitativamente o quantitativamente (numero o intensità dei sintomi), non possono quindi essere completamente attribuiti alla condizione fisica. Il pronto rilevamento e la corretta diagnosi sono una strategia chiave nella gestione dei sintomi somatici della depressione o di altri disturbi, soprattutto nel setting della medicina generale che rappresenta il primo punto di accesso al sistema sanitario e, successivamente, ai servizi di salute mentale. Tuttavia, le malattie mentali con sintomi fisici dovuti alla malattia mentale stessa, o da questa amplificati, sono spesso un dilemma diagnostico-terapeutico per il medico di medicina generale. Mentre i disturbi più invalidanti, come la schizofrenia, l'anoressia nervosa o i disturbi bipolari, hanno maggiori probabilità di essere subito riconosciuti e, quando appropriato, indirizzati a un professionista della salute mentale, i pazienti che associano sintomi fisici e sintomi mentali di depressione presentano una difficoltà di gestione per i professionisti di entrambi i campi, soprattutto quando i medici lavorino in modo indipendente e isolato. La natura della condizione che associa sintomi depressivi e sintomi fisici (soprattutto quando alcuni di questi sono sottesi da una reale malattia fisica e amplificati dalla malattia mentale) richiede infatti un approccio integrato di trattamento, operato sinergicamente dal medico di medicina generale e dallo psichiatra, per l'attuazione di strategie volte a migliorare la diagnosi precoce, la valutazione delle comorbidità, la scelta e il monitoraggio del trattamento⁴².

Conflitto 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, Boheringer 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

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press 2013.
- 2 Ladwig K, Marten-Mittag B, Erazo N, et al. *Identifying somatization disorder in a population-based health examination survey: psychosocial burden and gender differences*. *Psychosomatics* 2001;42:511-8.
- 3 Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. *Depression and pain comorbidity: a literature review*. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
- 4 Magni G, Marchetti M, Moreschi C, et al. *Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination, I: epidemiologic follow-up study*. *Pain* 1993;53:163-8.
- 5 Ohayon MM, Schatzberg AF. *Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:39-47.
- 6 Trivedi MH. *The link between depression and physical symptoms*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl 1):12-6.
- 7 Nuyen J, Vokers AC, Verhaak PFM, et al. *Accuracy of diagnosing depression in primary care: the impact of chronic somatic and psychiatric co-morbidity*. *Psychol Med* 2005;35:1185-95.
- 8 Hatcher S, Arroll B. *Assessment and management of medically unexplained symptoms*. *BMJ* 2008;336:1124-8.
- 9 Croicu C, Chwastiak L, Katon W. *Approach to the patient with multiple somatic symptoms*. *Med Clin North Am* 2014;98:1079-95.
- 10 Yates WR, Dunayevich E. *Somatic symptom disorders somatization increases disability independent of comorbidity*. *J Gen Intern Med* 2009;24:155-61.
- 11 Steinbrecher N, Koerber S, Frieser D, Hiller W. *The prevalence of medically unexplained symptoms in primary care*. *Psychosomatics* 2011;52:263-71.
- 12 Levenson JL. *Somatic symptom disorder: Assessment and diagnosis*. In: Dimsdale J, Solomon D, Post T, eds. *Somatization: epidemiology, pathogenesis, clinical features, medical evaluation, and diagnosis*. Waltham, MA: Wolters Kluwer 2018. www.uptodate.com/contents/somatic-symptom-disorder-assessment-and-diagnosis.
- 13 Escobar JI, Cook B, Chen CN, et al. *Whether medically explained or not, three or more*

- concurrent somatic symptoms predict psychopathology and service use in community populations. *J Psychosom Res* 2010;69:1-8.
- 14 Caplan J, Binius T, Lennon V, et al. Pseudopseudoseizures: conditions that may mimic psychogenic non-epileptic seizures. *Psychosomatics* 2011;52:501-62.
 - 15 Kontos N, Freudenreich O, Querques J. Ownership, responsibility and hospital care: lessons for the consultation psychiatrist. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:257-262.
 - 16 Kashner TM, Rost K, Smith GR, et al. An analysis of panel data: the impact of a psychiatric consultation letter on the expenditures and outcomes of care for patients with somatization disorder. *Med Care* 1992;30:811-21.
 - 17 DeWaal MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, et al. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2004;184:470-4.
 - 18 Kaanaan RAAA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* 2007;69:855-9.
 - 19 Kapfhammer HP. Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:227-39.
 - 20 Abbass AA, Kisely S, Kroenke K. Short-term psychodynamic psychotherapies for somatic symptom disorders. Systemic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2009;78:265-74.
 - 21 Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, et al. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:348-54.
 - 22 Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, et al. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007;8:315-24.
 - 23 Kroenke K. Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2007;69:881.
 - 24 Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, et al. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(1):CD011209. doi: 10.1002/14651858.CD011209.pub2 25569864.
 - 25 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
 - 26 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3 24385423.
 - 27 Micca JL, Ruff D, Ahl J, Wohlreich MM. Safety and efficacy of duloxetine treatment in older and younger patients with osteoarthritis knee pain: a post hoc, subgroup analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:137.
 - 28 Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, et al. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:691-4.
 - 29 VanderWeide LA, Smith SM, Trinkley KE. A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:1-6.
 - 30 Mumoli N, Cocciolo M, Vitale J, et al. Diabetes mellitus associated with clomipramine treatment: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2014;51:167-8.
 - 31 Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD011681. doi: 10.1002/14651858.CD011681 25931277.
 - 32 Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-7.
 - 33 Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:31-41.
 - 34 Giannopoulos S, Kosmidou M, Sarmas I, et al. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2007;23:267-9.
 - 35 Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-11.
 - 36 Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-8.
 - 37 Zuena AR, Maffei D, Alemà GS, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain* 2018;14:1744806918808987. doi: 10.1177/1744806918808987. Epub 2018 Oct.
 - 38 Vortioxetina, scheda tecnica. www.torrino-medica.it/schede. Ultimo accesso aprile 2019.
 - 39 Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr* 2015;50:210-5. doi: 10.1708/2040.22160.
 - 40 Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016;30:242-52. doi: 10.1177/0269881116628440.
 - 41 Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2:298-309. doi: 10.1002/cpdd.51.
 - 42 Piontek K, Shedden-Mora MC, Gladigau M, et al. Diagnosis of somatoform disorders in primary care: diagnostic agreement, predictors, and comparisons with depression and anxiety. *BMC Psychiatry* 2018;18:361. doi: 10.1186/s12888-018-1940-3.

La pelle: una barriera reattiva

Inquadramento e gestione clinica dei più comuni problemi dermatologici

in collaborazione con Assosalute



Luigi Naldi

Direttore Unità Complessa di Dermatologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; Presidente Centro Studi GISED, Bergamo

La “navigazione” dell’organo pelle: istruzioni per l’uso

La pelle è un organo immediatamente esplorabile. Il compito di chi si avventura a gestire i problemi dermatologici sembra quindi facilitato. In realtà, la pelle è uno degli organi meno compresi e più soggetti a stravaganze di approcci terapeutici.

Obiettivo di questo breve articolo è di fornire alcuni elementi di base perché si possano affrontare i problemi dermatologici con metodo e criteri razionali nell’ambito della medicina di primo livello e senza ricorrere in maniera automatica al parere specialistico. Partirei da alcune considerazioni generali che è utile tener presenti nel nostro breve viaggio:

1. la pelle è il più esteso organo nell’uomo (circa 2 metri quadri nell’individuo adulto) e presenta il più ampio spettro di condizioni cliniche diagnosticabili, oltre 2.000 entità nosografiche. Un piccolo gruppo di condizioni comprende oltre il 90% di tutti i problemi dermatologici valutati da un medico. La restante parte è rappresentata da una galassia di malattie poco frequenti o rare che possono comunque essere raggruppate in un numero abbastanza limitato di pattern morfologici;
2. le più comuni condizioni patologiche che colpiscono la cute, dall’acne agli eczemi, non si presentano come un “tutto o niente”, bensì con un ampio spettro di gravità, essendo le manifestazioni più lievi anche le più comuni. Inoltre, molte condizioni cliniche non sono statiche nel tempo ma subiscono modifiche che rendono utile una rivalutazione periodica;

3. i problemi dermatologici, nel loro complesso, sono estremamente frequenti. Nell’ambito dello studio PraKtis condotto dal Centro Studi del Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED) si è stimato come oltre il 50% della popolazione adulta italiana presenti una storia di malattie dermatologiche valutate da un medico;
4. di pelle non si muore, o meglio, si muore raramente (si pensi al melanoma o alla necrolisi tossica epidermica), tuttavia i problemi dermatologici possono rendere la vita assai penosa. Da secoli immemorabili le manifestazioni cutanee sono associate all’idea di contagio, sporcizia e impurità con riflessi di stigmatizzazione e paradossali sensi di colpa in chi ne è colpito;
5. i modelli sociali influenzano alcune pratiche relative alla pelle. Si pensi alla ricerca dell’abbronzatura o al rifiuto dell’invecchiamento naturale con il suo mascheramento attraverso differenti procedure. Ciò può avere riflessi sanitari importanti: un esempio è la connessione tra impiego dei lettini solari e rischio di melanoma.

Come orientarsi: quadri sindromici e pattern morfologici

Analogamente ad altri organi, la pelle presenta alcuni pattern clinici ripetitivi, comuni a differenti condizioni patologiche. Una mappa incompleta è riportata nella Tabella I. L’individuazione del pattern è il primo passo per prendere corrette decisioni operative. Di seguito ci limiteremo a discutere due quadri

sindromici molto comuni: la “pelle sensibile” e la pelle “foto-danneggiata”.

Quella della “pelle sensibile” (*sensitive skin* degli anglosassoni) è una condizione assai comune, paragonabile al mal di schiena in ambito reumatologico. Uno studio europeo coordinato dal Centro Studi GISED, l’EDEN Fragrance Study, ha permesso di stimare come circa il 40% degli individui adulti europei possa presentare una “pelle sensibile”. Come definire la pelle sensibile? Si definisce “sensibile” una pelle che, in assenza di una chiara patologia cutanea, reagisce facilmente ad agenti fisici o chimici con arrossamento, prurito e/o bruciore. Una pelle sensibile si associa a una maggiore secchezza cutanea rispetto a una pelle “normale” e tollera poco cosmetici e altri prodotti di uso comune. Si tratta, si badi bene, non di una condizione allergica ma di un’accentuata reattività cutanea. Tale reattività ha probabili basi genetiche ed è più comune in individui con carnagione chiara. Le manifestazioni cliniche si localizzano più comunemente al viso, soprattutto a livello di mento, regione naso-labiale e palpebre, o alle ascelle. La reattività può essere accentuata o slatentizzata da fattori come sole, vento, sbalzi termici e abuso di prodotti cosmetici.

Alleviare i disturbi della pelle sensibile non è impresa semplice. È importante rassicurare il paziente riguardo al fatto che non si tratta di un’allergia o di un problema su base alimentare. Va ridotto l’impiego di cosmetici, preferendo quelli formulati per pelli sensibili e utilizzando, dopo la detersione con detergenti liquidi, un sottile strato di crema emolliente e idratante. Si deve raccomandare di limitare l’esposizione a stimoli esterni aggressivi.

TABELLA I.

Mappa (incompleta) dei principali pattern morfologici e delle condizioni cliniche più rappresentative.

Lesioni desquamative: presenza di squame associate o meno a eritema	
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatite seborroica • Psoriasi • Fase cronica dell'eczema (dermatite da contatto e dermatite atopica) • Parapsoriasi e micosi fungoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Cheratosi attiniche, malattia di Bowen • Infezioni fungine • Altre condizioni più rare (ittiosi, pitiriasi rubra pilare, lue secondaria, scabbia "norvegese")
Lesioni essudanti: gemizio sieroso associata a eritema	
<ul style="list-style-type: none"> • Fase acuta dell'eczema (dermatite da contatto e dermatite atopica) • Fase acuta della dermatite seborroica • Impetigine 	<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni fungine • Micosi fungoide
Lesioni ponfoidi: il ponfo è una lesione edematosa circoscritta evanescente	
<ul style="list-style-type: none"> • Orticaria acuta • Orticaria cronica spontanea e inducibile (si definisce orticaria cronica un'orticaria con ponfi che si presentano giornalmente per oltre 6 settimane) 	<ul style="list-style-type: none"> • Penfigoide bolloso • Dermatite erpetiforme • Vasculiti cutanee (il ponfo nella vasculite persiste per oltre 24 ore)
Vescicole e bolle: le vescico-bolle si associano, in genere, a eritema. Quando diffuse sulla superficie cutanea rappresentano un importante indice di gravità	
<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni batteriche (impetigine bollosa, erisipela) • Infezioni virali (herpes simplex o zoster, sindrome mani-piedi-bocca) • Patologie bollose auto-immuni (penfigo, penfigoide, dermatite erpetiforme) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patologie bollose farmaco-indotte (eritema fisso da medicamento, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica)
Lesioni eritematose ed eritemato-papulose	
<ul style="list-style-type: none"> • Esantemi: virali, farmaco-indotti, associati a malattie reumatologiche • Fase prodromica di malattie bollose auto-immuni o farmaco-indotte • Dermatite atopica • Scabbia 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lichen planus</i> • Lue secondaria • Vasculiti (in questo caso, le papule si associano a lesioni purpuriche)
Sindromi follicolari	
<ul style="list-style-type: none"> • Acne • Rosacea 	<ul style="list-style-type: none"> • Idrosadenite suppurativa • Follicoliti
Alterazioni della pigmentazione	
<ul style="list-style-type: none"> • Vitiligine • Melasma e cloasma • Nevo di Becker • Macchie caffè-latte 	<ul style="list-style-type: none"> • Efelidi • Lentiggini solari • Nevi melanocitici • Melanoma
Lesioni nodulari: isolate o confluenti associate o meno a eritema, associate o meno a prurito o dolore (il dolore è un sintomo importante se evocato in lesioni nodulari)	
<ul style="list-style-type: none"> • Verruche • Lesioni granulomatose (ad es. granulomi anulari) • Eritema nodoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Prurigo nodulare • Neoplasie cutanee
Lesioni ulcerative (un'ulcera è definita come una soluzione di continuo della cute che non presenta tendenza alla riparazione spontanea)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ulcere vascolari (venose, arteriose, miste) • Ulcere neuropatiche • Infezioni profonde • Vasculiti 	<ul style="list-style-type: none"> • Pioderma gangrenoso • Tumori cutanei • Dermatiti arefatte (auto-indotte)

Non va dimenticato che i sintomi della pelle sensibile possono essere associati ad alcune malattie dermatologiche come la dermatite atopica e la rosacea.

Altro quadro sindromico di riscontro comune è quello della pelle fotodanneggiata. L'esposizione, protratta nel tempo, al sole

e a fonti di raggi ultravioletti, come i lettini solari, induce una serie di alterazioni cutanee che si accentuano con l'avanzare dell'età, combinandosi con quelle dell'invecchiamento fisiologico nel cosiddetto foto-invecchiamento. Le manifestazioni cliniche sono più accentuate nei soggetti

con carnagione chiara e più evidenti nelle aree normalmente fotosposte come il viso e il dorso delle mani. Il quadro clinico è caratterizzato da presenza di rughe estese e profonde, atrofia e secchezza cutanea, presenza di lentiggini solari e irregolarità della pigmentazione cutanea, vasodilatazio-

TABELLA II.

Il prurito: cause e trattamenti.

Le cause	
Prurito periferico o pruritocettivo	
<ul style="list-style-type: none"> • “Pelle sensibile” • Eczemi • Orticaria • Psoriasi • Punture d’insetti 	<ul style="list-style-type: none"> • Pedicolosi • Scabbia • Orticaria • Prurito senile • Altre malattie dermatologiche (<i>lichen planus</i>, penfigoide bolloso ecc.)
Prurito periferico/neurogenico	
<ul style="list-style-type: none"> • Ipotiroidismo e ipertiroidismo • Alcune malattie del sangue (linfomi, policitemia vera, anemia da carenza marziale) • Prurito farmaco indotto (qualsiasi farmaco può indurre prurito, in particolare ACE inibitori, beta-bloccanti, barbiturici, morfina) • Insufficienza renale 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza epatica • Prurito gravidico <ul style="list-style-type: none"> – Colestasi (causata da un rallentamento o da un blocco del flusso biliare dal fegato al duodeno) – Herpes <i>gestationis</i> – Dermatite polimorfa della gravidanza
Prurito neuropatico	
<ul style="list-style-type: none"> • Sclerosi multipla • Tumori cerebrali • Neuropatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia diabetica • Neuropatia conseguente a herpes zoster
Prurito psicogeno	
<ul style="list-style-type: none"> • Fobie verso i parassiti • Depressione 	<ul style="list-style-type: none"> • Ansia
I trattamenti	
Cortisonici topici Possono alleviare il prurito causato da malattie infiammatorie della pelle come la psoriasi o l’eczema	
Inibitori della calcineurina per uso topico Possono alleviare il prurito associato a dermatite atopica o quello dell’insufficienza renale cronica	
Caspacina topica È un rimedio generico utile per curare il prurito anche senza causa apparente (ad es. è utile nel prurito localizzato neuropatico e psicogeno)	
Anestetici locali Possono ridurre il prurito localizzato in particolari situazioni (ad es. prurito peri-anale senza causa evidente)	
Crotamitone Può essere utilizzato per ridurre il prurito in genere e quando associato a parassitosi	
Antiparassitari Permetrina, benzilbenzoato, Malathion sono il trattamento di riferimento per ottenere un controllo delle pedicolosi e della scabbia e del conseguente prurito	
Antistaminici per via sistemica Funzionano quando il prurito è legato al rilascio di istamina, per esempio nell’orticaria	
Antagonisti degli oppioidi Alleviano il prurito influenzato dalla presenza di oppioidi endogeni, come quello dovuto alla colestasi o all’insufficienza renale	
Colestiramina Riduce il prurito associato a colestasi	
Gabapentin e pregabalin Riducono il prurito associato a nevralgia post-zosteriana e a insufficienza renale cronica	
Antidepressivi Possono ridurre il prurito psicogeno	
Fototerapia con ultravioletti B Riduce il prurito in svariate condizioni dermatologiche e associato a insufficienza renale cronica	
Psicoterapia Utile soprattutto per il prurito psicogeno il ricorso a tecniche di rilassamento, training autogeno, terapia comportamentale o una vera psicoterapia	

ne dei piccoli vasi superficiali. Su una pelle fotodanneggiata possono comparire cheratosi attiniche e tumori cutanei prevalen-

temente epiteliali, costituendosi un vero e proprio “campo di cancerizzazione”. Il fumo di sigaretta è un ulteriore fattore che può

accelerare il processo di fotoinvecchiamento. È evidente come una prevenzione efficace richieda di limitare l’esposizione solare,

TABELLA III.*I punti fermi sul melanoma.*

Origine del melanoma
La maggior parte dei melanomi non si sviluppa su un preesistente nevo ma direttamente dai melanociti singoli distribuiti sulla pelle
Nelle fasi iniziali, il melanoma può essere confuso con un nevo ma poi nel tempo assume aspetti irregolari riassunti nella regola dell'ABCD (asimmetria, bordi irregolari, colore disomogeneo nero, nero-bluastro, rossiccio, dimensioni superiori a 5 mm) che lo distinguono dai nevi
Solo il 20-30% dei melanomi si sviluppa a partire dai melanociti contenuti in un nevo. I nevi non si trasformano progressivamente in melanoma, ma dai melanociti contenuti nel nevo può svilupparsi il melanoma che altera la forma del nevo dandogli progressivamente un aspetto irregolare conforme alla regola dell'ABCD richiamata sopra
Numero di nevi e melanoma
Il numero dei nevi sulla pelle è un indicatore del rischio di melanoma
Chi ha molti nevi (ad es., più di 10 nevi, contati su entrambi gli arti superiori) o ha nevi acquisiti di dimensioni superiori a 5 mm di diametro (i nevi atipici di cui sopra) ha un rischio leggermente maggiore rispetto a chi ha pochi nevi e nevi piccoli di sviluppare un melanoma. Le ragioni sono in buona parte connesse con fattori genetici e con la considerazione che l'esposizione solare eccessiva, specie in età infantile, con arrossamenti e ustioni, influenza tanto il numero dei nevi quanto il rischio di melanoma. Ancora una volta, vale la pena raccomandare la protezione dei bambini dall'eccessiva esposizione solare
Asportare i nevi in via, per così dire, profilattica al fine di ridurre il rischio di melanoma non ha alcun senso
Valutazione dei nevi?
Il melanoma è un tumore che compare a partire dal giovane adulto
Nei bambini la comparsa del melanoma è eccezionale. Non è quindi utile proporre il "controllo dei nevi" in un bambino. Tale controllo ha, infatti, come principale obiettivo quello di permettere il riconoscimento precoce del melanoma, la cui comparsa nei bambini in età pre-puberale è evento eccezionale
Differente discorso va fatto per i nevi congeniti giganti. Infatti, la stragrande maggioranza dei melanomi in età infantile, pur molto rari, compare su nevi congeniti di grandi dimensioni che vanno quindi monitorati nel tempo durante l'infanzia e oltre

TABELLA IV.*Contenuti di una pratica dermatologica per il medico di medicina generale: ipotesi di lavoro.*

1. Riconoscimento e trattamento di primo livello di patologie cutanee frequenti *
Problemi clinici: acne giovanile, dermatiti eczematose, comuni quadri infettivi, orticaria acuta
Quadri estesi o localizzazioni in sedi "problematiche" o atipiche e l'eventuale compromissione dello stato generale possono comportare, già in prima battuta, un parere specialistico. Tale parere andrà considerato in tutti i casi in cui l'evoluzione attesa non coincide con quanto osservato o quando si richieda una diagnosi eziologica specifica (ad es. nelle dermatiti allergiche da contatto)
2. Diagnosi di sospetto e precoce delle principali neoplasie maligne cutanee
Problemi clinici: sospetto di melanoma, carcinoma spinocellulare, basalioma, altro tumore cutaneo
L'incidenza dei tumori cutanei ha subito aumenti considerevoli in svariati Paesi nel corso degli ultimi 20-30 anni. Tale aumento è, almeno in parte, in relazione con le abitudini di esposizione al sole. Le possibilità di cura dipendono da una diagnosi precoce (lesioni <i>in situ</i> o inizialmente invasive). La diagnosi di sospetto di una neoplasia maligna cutanea comporta, d'altra parte, in modo complementare, il riconoscimento delle neoformazioni benigne cutanee più comuni e frequenti. Tutte le neoformazioni per le quali non si è in grado di formulare una diagnosi precisa meritano, in linea di principio, una valutazione specialistica. L'asportazione di neoformazioni in assenza di una diagnosi specifica (clinica e/o istologica, a seconda dei casi) non è raccomandabile
3. Diagnosi di sospetto e precoce delle reazioni cutanee da farmaco
Problemi clinici: in linea di principio qualsiasi manifestazione cutanea inattesa in corso di un trattamento può costituire una reazione cutanea da farmaco. La diagnosi di sospetto di una reazione cutanea comporta una rivalutazione periodica dei trattamenti in corso in termini di efficacia ed eventi osservati. Solo occasionalmente sono definibili quadri clinici specifici (ad es. eritema fisso da farmaco)
4. Riconoscimento dei segni cutanei più frequenti di alcune malattie sistemiche e delle principali genodermatosi
Problemi clinici: manifestazioni cutanee più comuni di malattie reumatologiche, manifestazioni cutanee della neurofibromatosi di tipo I e della sclerosi tuberosa. Al riconoscimento, in questo caso, è opportuno che segua una valutazione specialistica
5. Collaborazione con lo specialista nella gestione di malattie cutanee croniche come le ulcere degli arti inferiori e la psoriasi
6. Contributo a programmi di educazione sanitaria e prevenzione dei tumori cutanei

* *Appunti per un prontuario essenziale.* Acne: benzoin-perossido e retinoidi topici (tretinoina, adapalene) anche in associazione, evitare gli antibiotici topici in monoterapia; eczemi: idrocortisone e steroidi topici moderatamente potenti, eventuali steroidi sistemici; psoriasi: steroidi potenti (ad es. clobetasolo, betametasona) e derivati della vitamina D topici (calcipotriolo, tacalcitololo) anche in associazione; impetigine: antibiotici topici prediligendo molecole non impiegate anche per via sistemica (ad es. acido fusidico); herpes zoster: antivirali (es. aciclovir, valaciclovir, fanciclovir) per os; verruche virali: cheratolitici applicati per periodi di almeno 4 settimane; orticaria: antistaminici non sedativi per os.

soprattutto nelle ore centrali della giornata, proteggendo le parti esposte con indumenti adatti e cappelli, e con l'impiego di schermi solari nelle parti scoperte. La supplementazione con nicotinamide può prevenire la comparsa di tumori cutanei.

Il paziente si gratta

Il prurito è un sintomo cardine in dermatologia. Si può associare a malattie dermatologiche o problemi internistici e può essere localizzato o generalizzato. Il prurito con lesioni cutanee assenti o con lesioni aspecifiche da grattamento è anche tradizionalmente conosciuto come prurito *sine materia*. Un prurito persistente da almeno sei settimane è definito "cronico". Il prurito, soprattutto se cronico, deve indurre la ricerca di una possibile causa. L'assenza di una causa mette il paziente in una condizione analoga a quella del paziente con febbre di origine sconosciuta in campo internistico. Le cause di prurito (Tab. II) sono molteplici, considerato che il sintomo può originare sia dalla stimolazione delle terminazioni nervose pruriticive periferiche (prurito periferico) sia da stimoli lungo le vie nervose che dalla periferia conducono a livello centrale (prurito neuropatico e psicogeno).

In alcuni casi il prurito precede di molto tempo la piena espressione di una malattia sottostante. Questo accade per esempio nel linfoma di Hodgkin in cui prevale il prurito notturno associato a intensa sudorazione, o nella policitemia vera (malattia di Vaquez-Rendu-Osler) ove il prurito, oltre a essere diffuso, è scatenato o accentuato dal contatto con l'acqua (il cosiddetto "prurito acquagenico").

Lenire il prurito, in assenza di una causa che possa essere rimossa, è impresa ardua. Gli antistaminici sono spesso impiegati in prima battuta ma funzionano bene solo in condizioni come l'orticaria, ove l'istamina rappresenta il principale mediatore. Alcuni semplici provvedimenti come la riduzione della temperatura ambientale e l'impiego di emollienti che migliorino la secchezza cutanea possono aiutare.

Nevi e melanoma: i punti fermi

Qualche riflessione meritano i nevi (o nei) e il melanoma.

Il termine "nevo" indica una proliferazione benigna di cellule della pelle. Quello che tutti noi conosciamo come "nevo" è il "nevo melanocitico", costituito da melanociti. Esistono altri tipi di "nevi" che originano da cellule diverse dai melanociti e hanno un aspetto completamente differente, come il nevo sebaceo, il nevo comedonico, il nevo flammeo e molti altri di cui non ci occuperemo.

I melanociti sono normalmente distribuiti, come cellule singole, lungo lo strato basale dell'epidermide e hanno la funzione di produrre la melanina trasferendola ai cheratinociti. I melanociti che formano i nevi, invece di distribuirsi singolarmente, si raggruppano tra loro in veri e propri agglomerati.

La maggior parte dei nevi non è presente alla nascita ma si sviluppa successivamente a partire da un anno e fino a oltre vent'anni di vita (nevi "acquisiti"). Più raramente, i nevi possono essere già presenti alla nascita o comparire nei primissimi mesi dopo la nascita (nevi "congeniti"). I nevi congeniti sono più grandi dei nevi acquisiti, potendo raggiungere un diametro di numerosi centimetri oppure occupare un intero settore della pelle come l'intera parete addominale o tutta una spalla (nevi congeniti "giganti"). I nevi congeniti di grandi dimensioni sono lesioni malformative e meritano un'attenzione particolare.

I nevi non sono stabili nel tempo ma subiscono lente variazioni nel corso degli anni, del tutto fisiologiche. In genere, da piatti, tendono a farsi un poco rilevati soprattutto al viso, ove possono anche perdere un po' di colore (nevi di Miescher). Al tronco, ove tendono a essere più numerosi, le lesioni rimangono piatte in periferia ma possono avere un centro un po' più rilevato con un'immagine che è stata descritta come "uovo nel tegamino" nel cosiddetto nevo di Clark. Alcuni nevi acquisiti possono essere un po' più irregolari e più grandi rispetto a quelli comuni, con un diametro massimo superiore a 5 millimetri. Si parla, in questo caso, di "nevi atipici". Qualche volta, la maturazione del nevo porta a lesioni peduncolate ove il colore scompare del tutto: i cosiddetti nevi di Unna. I nevi possono anche regredire e scomparire del tutto nel corso della vita.

Il melanoma, a differenza dei nevi, è un tumore maligno che origina dai melanociti. L'attenzione rivolta ai nevi negli ultimi

decenni è stata connessa soprattutto al fatto che nevi e melanoma, in fase iniziale, possono essere confusi tra loro: da qui, lo sviluppo di campagne educative che hanno promosso negli anni l'osservazione delle macchie sulla pelle. Per semplicità, il messaggio è spesso stato, "controlla i tuoi nei" o "se un neo si muove o cambia nel tempo non stare ad aspettare" e così via. Abbiamo già sottolineato che i nevi sono lesioni benigne e ci si aspetta che rimangano tali nel tempo. In effetti, le campagne che hanno promosso il controllo dei nevi qualche confusione l'hanno fatta. La Tabella III cerca di fare un po' di ordine per modulare un messaggio che porti a una corretta attenzione verso le lesioni pigmentarie della pelle.

La diagnosi precoce del melanoma è un obiettivo importante da perseguire in termini di salute pubblica, perché tale diagnosi precoce si traduce in lesioni di dimensioni più piccole e superficiali, con guarigione, nel caso di lesioni definite come *in situ* o sottili, e, comunque, con più lunga sopravvivenza libera da malattia.

Il primo attore nella diagnosi precoce del melanoma, in tutto il mondo, rimane il paziente. Un paziente informato e ben educato è in grado di eseguire un corretto autoesame della pelle e di individuare lesioni sospette mostrandole al proprio medico. La disponibilità diffusa di smartphone capaci di ottenere immagini di buona qualità e la possibilità del loro invio per una valutazione a esperti è stata sfruttata per anticipare la diagnosi. Il sottoscritto, ad esempio, ha sviluppato col suo gruppo di ricerca, il Centro Studi GISED, un programma nelle province di Bergamo e Vicenza, definito come "Clicca il neo", ottenendo risultati incoraggianti relativi alla possibilità di migliorare l'accesso al parere esperto di fronte a lesioni sospette inviate dal pubblico.

Nel caso di individui portatori di centinaia di nevi, situazione che può rendere arduo il riconoscimento precoce del melanoma, la mappatura e la valutazione, ripetute a distanza, delle lesioni pigmentarie offrono un valido aiuto. La mappatura si associa alla videodermoscopia e all'archiviazione informatizzata delle immagini. Si tratta di una modalità che richiede parecchio tempo e che va riservata a situazioni particolari di individui con numerosi nevi, appunto.

Il ruolo del medico di medicina generale

Abbiamo osservato come i problemi dermatologici siano frequenti nella popolazione. Essi rappresentano una delle principali cause di accesso al medico di medicina generale. In Italia si può stimare (sulla base di dati IMS-SPM) come il tasso di visite da parte di medici di medicina generale per problemi dermatologici sia nell'ordine di circa 4.000 visite per 10.000 assistiti/anno. Gli alti tassi di consulto indicano chiaramente la necessità di definire in modo esplicito quelli che possono essere considerati i contenuti di una "dermatologia di base" per il medico di medicina generale (Tab. IV): condizioni cliniche la cui gestione clinica si ponga in maniera privilegiata e prioritaria nell'ambito della medicina di primo livello e criteri di gravità che guidino l'invio del paziente per una valutazione specialistica. Tale invio potrà essere considerato in funzione dell'estensione e della persistenza delle lesioni, specie se bollose, della mancata risposta ai trattamenti effettuati,

dell'associazione con sintomi generali come febbre, tumefazione e dolori articolari, della mancanza di una chiara diagnosi. Il numero di principi attivi disponibili come "farmaci da banco" in campo dermatologico è elevato e l'automedicazione può occupare un ruolo importante nel ridurre i costi nell'ambito del sistema sanitario. Ciò richiede che anche il farmacista si renda disponibile a informare ed educare il cittadino all'utilizzo responsabile e consapevole di farmaci di automedicazione o prodotti dermatologici per il trattamento di alcuni disturbi della pelle.

Bibliografia di riferimento

- Cazzaniga S, Castelli E, Di Landro A, et al. *Mobile teledermatology for melanoma detection. assessment of validity in the framework of a population-based skin cancer awareness campaign in Northern Italy*. J Am Acad Dermatol 2019 Feb 21.
- Cazzaniga S, Castelli E, Di Landro A, et al. *Sviluppo di un sistema di teledermatologia per la diagnosi precoce del melanoma. L'esperienza pilota del progetto "Clicca il neo"*. Recenti Prog Med 2016;107:440-3.
- Gamba C, Schroeder J, Citterio A, et al. *Sorveglianza di reazioni gravi cutanee da*

farmaco: l'esperienza REACT-Lombardia. Recenti Prog Med 2014;105:379-84.

- Naldi L, Cazzaniga S, Gonçalo M, et al. *Prevalence of self-reported skin complaints and avoidance of common daily life consumer products in selected European Regions*. JAMA Dermatol 2014;150:154-63.
- Naldi L, Cazzaniga S. *Dermatologia: l'esperienza con il registro dei farmaci per il trattamento della psoriasi*. Recenti Prog Med 2013;104:236-40.
- Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al. *Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population*. Dermatology 2004;208:38-42.
- Naldi L, Pini P, Girolomoni GP. *Gestione clinica della psoriasi per il medico di medicina generale e lo specialista ambulatoriale*. Pisa: Pacini Editore 2016.
- Naldi L, Rebora A. *Dermatologia basata sulle prove di efficacia*. Milano: Elsevier 2006.
- Rovelli F, Mercuri SR, Naldi L. *Dermatite seborroica nella pratica clinica*. Recenti Prog Med 2011;102:126-33.
- Williams NC, Bigby M, Herxheimer A, et al. *Evidence-based dermatology*. 3rd edition. Oxford: Wiley-Blackwell 2014.

L'opinione del medico di medicina generale

Il medico di medicina generale è il riferimento del paziente e dello specialista dermatologo al contempo. Esiste quindi una "Dermatologia della medicina generale".

Il dottor Naldi, Direttore dell'Unità Complessa di Dermatologia, dell'Ospedale San Bortolo, Vicenza e Presidente Centro Studi GISED (Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia) di Bergamo, così si esprime nel suo articolo *La pelle: una barriera reattiva. Inquadramento e gestione clinica dei più comuni problemi dermatologici*.

Le patologie dermatologiche sono innumerevoli: a volte a espressione acuta a volte sfumata e persistente; a volte con quadri tipici, altre atipici; talvolta con spettri di gravità talmente ampi da indurre una sovrastima della pericolosità e, a volte, con spettri di gravità così sfumati da indurre una sottostima, anche nei confronti della ricaduta sul piano psico-comportamentale del paziente, nel caso di patologie persistenti o croniche.

Il medico di medicina generale è la figura di riferimento del paziente; a lui il compito di valutare, interpretare, sospettare, intercettare, rassicurare, orientare, puntualizzare, motivare, raccomandare, trattare e inviare, quando necessario, allo specialista.

Ciò gli sarà possibile solo se, facendo sua questa affermazione del filosofo francese H. Bergson: "L'occhio vede solo ciò che la mente conosce", sarà in grado di:

- riconoscere e adottare l'adeguato trattamento di primo livello delle patologie cutanee più frequenti "della medicina generale";
- porre precocemente diagnosi di sospetto delle principali neoplasie maligne cutanee;
- porre precocemente diagnosi di sospetto delle reazioni cutanee da farmaco;
- riconoscere i segni cutanei più frequenti, a volte prodromici, di alcune patologie sistemiche e delle principali genodermatosi;
- collaborare con lo specialista nella gestione di malattie cutanee croniche come le ulcere degli arti inferiori e la psoriasi;
- contribuire alla realizzazione di programmi di educazione sanitaria e prevenzione dei tumori cutanei.

È necessario quindi proseguire nell'offerta al medico di medicina generale di percorsi di formazione specifica, mirata al riconoscimento e alla presa in carico del paziente con patologia cutanea "la cui gestione clinica si ponga in maniera privilegiata e prioritaria nell'ambito della medicina di primo livello" e, al tempo stesso, alla conoscenza dei criteri di gravità che guidino l'invio del paziente a una valutazione specialistica.

Paola Pini
SIMG