



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

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

Scarica l'App



www.simg.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



4
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

Ricerca

Donna come stai? Profili di salute della donna cinquantenne

A. Sessa, L. Catania 7

Dibattito Scientifico Professionale

Survey sul CFSMG di 14 regioni

S. Cristofaro, A. Tomaciello, R. Minisola, V. Zurlo 11

*Recepimento della Direttiva Europea Euratom 59/2013 sulla Radioprotezione:
un'occasione da non perdere*

M. Stasi, V. Cannatà 15

La medicina nell'era dell'Intelligenza Artificiale: applicazioni in Medicina Generale

A. Malva, V. Zurlo 28

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. Terza parte

G. Medea, U. Valentini 32

Il Parere dello Specialista

Influenza: prevenzione, trattamento e ruolo dell'automedicazione

F.E. Pregliasco 36

*I probiotici nella pratica clinica: proprietà, caratteristiche
e prove di efficacia del Lactobacillus casei Shirota*

E. Ubaldi, M.L. Callegari 41

La sindrome del colon irritabile

M.C. Neri 46

Inserto Speciale

HS-Newsletter

Rivista Società Italiana
di Medicina Generale

Scarica l'App



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

Collaborazione con AIFM, Associazione Italiana di Fisica Medica. Pubblichiamo un articolo di Michele Stasi e Vittorio Cannatà, Presidente AIFM e Vicepresidente AIFM, relativo alla Direttiva Euratom 59 del 2013 sulla radioprotezione.

La Direttiva stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti in diversi settori, tra i quali anche quello della salute.

Per quel che riguarda l'esposizione medica, l'obiettivo è la riduzione delle dosi di radiazioni a cui è sottoposto il paziente.

Appropriatezza, giustificazione e ottimizzazione degli esami diagnostici, sono i concetti cardine e irrinunciabili di ogni esposizione medica, per assicurare la radioprotezione del paziente.



C'è poi un capitolo nuovo, che coinvolgerà in modo importante i medici prescrittori, inclusi i medici di medicina generale: l'esposizione alle radiazioni mediche ai pazienti dovranno essere registrate e comunicate. Nel referto di ogni esame radiologico sarà obbligatoria la presenza di informazioni relative all'esposizione del paziente. Queste informazioni saranno rivolte al medico prescrittore che dovrà essere in grado di interpretarle anche al fine di fornire informazioni al paziente a seguito di eventuali richieste di chiarimenti.

Da pochi giorni è stato sottoscritto dalle parti (SISAC e Sindacati Medici) il *Verbale Preintesa - Ipotesi di Accordo Collettivo Nazionale per la Disciplina dei Rapporti con i Medici di Medicina Generale*.

Esso costituisce la premessa per il rinnovo della Convenzione per la Medicina Generale.

Tra la Medicina Generale che vorremmo e quella che possiamo realizzare ci stanno le regole dettate da questo accordo.

Ne parleremo al Congresso il venerdì 29 novembre.

La professione reale deve potersi ispirare alle soluzioni che la professione ha configurato e proposto in più di trent'anni. Questo è l'oggetto della Nuova *Job Description* che stiamo elaborando.

Cosa insegnare nel Triennio deriva da quale professione potremo praticare nella vita reale. A questo si ispira il *Core Curriculum* dei medici in formazione. Entrambi devono fare i conti con la vita reale rappresentata dalla Convenzione per la Medicina Generale.

L'obiettivo della SIMG è di rendere possibili e integrabili negli accordi nazionali le migliori soluzioni organizzative cliniche e i migliori strumenti di supporto alla qualità della Medicina Generale.

In futuro, sogniamo una Convenzione che dica:

... premesso che la Medicina Generale è in grado di erogare prestazioni di eccellenza alla popolazione di questo Paese, noi SISAC intendiamo sottoscrivere una Convenzione che recepisca il meglio e promuovere l'organizzazione più avanzata possibile delle Cure Primarie ...

Claudio Cricelli

Di cosa parla un Convegno della Medicina Generale? Perché partecipare alla Conferenza Nazionale di novembre della SIMG?

Ce lo chiediamo tutti a cominciare da chi organizza l'evento e cerca di selezionare temi ed attività congressuali coinvolgenti e interessanti.

Intanto quest'anno al Congresso tradizionale si affianca "SIMGLAB VILLAGE - SIMULATION ROOM" che attraverso l'uso di strumenti di simulazione consente l'apprendimento di numerose procedure pratiche che spaziano dalla diagnostica ecografica ed EcGrafica, alle infiltrazioni articolari, all'esame del fondo dell'occhio e dell'orecchio, alla palpazione della mammella, all'esame dermoscopico per individuare le più comuni lesioni cutanee (Dermolab).

SIMGLab è integrato al Congresso e grazie alle numerose sessioni dedicate a ciascun argomento (18 aree tematiche ripetute nove volte in tre giorni) ciascun partecipante può programmare la partecipazione alle sessioni congressuali di interesse ed alle sessioni diagnostiche.

La partecipazione di moltissimi giovani medici, numerosi dei quali iscritti al corso triennale, e di studenti in medicina è favorita dalla offerta di molte ospitalità gratuite proposte direttamente da SIMG. Il nostro rimane l'unico Congresso che utilizza tutte le risorse raccolte per offrire ospitalità gratuite ai partecipanti.

L'obiettivo è di consentire la partecipazione al maggior numero di medici in formazione a fronte di un'offerta formativa indipendente pressoché inesistente per la medicina generale.

Grazie al programma proposto da medici di famiglia per i medici di famiglia aspettiamo quest'anno più di tremila operatori delle Cure Primarie.

"La Medicina Generale ideale, quella che vorremmo, quella possibile" sarà il vero oggetto del nostro Convegno.

Poiché da sempre cerchiamo di organizzare un convegno aperto alle esigenze dei partecipanti (54 sessioni congressuali, 170 sessioni di SIMGLAB, spazi per le comunicazioni scientifiche, le sessioni poster, con oltre 150 *trainers* di SIMGLAB, e 250 relatori quasi tutti medici di famiglia), introduciamo quest'anno la richiesta a tutti i partecipanti di suggerire temi e argomenti di interesse per la professione.

Inviare al più presto le vostre proposte a segreteria@simg.it specificando nell'oggetto: Proposta per il Congresso Nazionale 2019.

Firenze 28-30 novembre 2019 Fortezza da Basso

Presidente del Congresso
Claudio Cricelli

Segretario Scientifico
Pierangelo Lora Aprile

Segretario del Congresso
Mauro Ruggeri

**Coordinatore della
Segreteria Scientifica**
Gerardo Medea

Segreteria Scientifica
Ovidio Brignoli
Pierangelo Lora Aprile
Gerardo Medea
Damiano Parretti
Alessandro Rossi

Comitato Scientifico
Federico Barbarano
Stefano Celotto
Erik Lagolio
Alberto Magni
Alessandra Medolla
Roberta M.A. Minisola
Martina Musto
Annarita Saponara
Andrea Scalisi
Pietro Tasegian
Giuseppe Ventriglia

**Coordinatrice
dell'Organizzazione**
Lorenza Busco

Comitato Organizzativo
Mirco Capacci
Francesca Cerretini
Alessandro Marturano
Benedetta Vannucci

Segreteria Scientifica



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

Segreteria Organizzativa



AIM Group International
Sede di Firenze
Viale Giuseppe Mazzini, 70
50132 Firenze
Tel. 055 23388.1
Fax 055 3906910
simg2019@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com



PROGETTI E STRUMENTI PER LA MEDICINA GENERALE DEL FUTURO



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

FIRENZE
28 - 29 - 30 NOVEMBRE 2019

FORTEZZA DA BASSO

SIMGLab *Village*

SIMULATION ROOM

www.simglabvillage.it

Presidente

Claudio Cricelli

Trainers

Simonetta Miozzo
Giuseppe Ventriglia
Augusto Zaninelli

Coordinatori

Lorenza Busco
Alberto Magni
Roberta M.A. Minisola
Annarita Saponara

**Referenti
Simulation Room**

Federico Bordonì
Rosanna Cantarini
Mirco Capacci
Stefano Celotto
Giorgia Dogà
Francesco Freddo
Federica Fundarò
Gaspere Giacomelli
Erik Lagolio
Giovanni Mascheroni
Elisa Paganini
Gabriella Pesolillo
Simone Pizzini
Luisa Solimando
Antonio Votino
Andrea Zanché

Provider

S.I.M.G.
(Società Italiana di Medicina
Generale e delle Cure Primarie)
Via del Sansovino, 179
50142 Firenze
T. 055 700027
T. 055 7399199
F. 055 7130315
www.simg.it
segreteria@simg.it



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Segreteria Organizzativa

Regia Congressi Srl
Via A. Cesalpino 5/B
50134 Firenze
T. 055 795421
F. 055 7954280
www.regiacongressi.it
info@regiacongressi.it

Referente segreteria:

raffaella.gaili@regiacongressi.it

REGIA
CONGRESSI

UN PROGETTO IN COLLABORAZIONE CON

SIMG ALTA FORMAZIONE

VITS
VIRTUAL TRAINING SUPPORT

Donna come stai?

Profili di salute della donna cinquantenne

Aurelio Sessa, Laura Catania

SIMG, Varese

Summary. The age around 50 years represents a crucial point for women: menopause leads to biological changes and in this age breast and colon-cancer screening begin. This study aimed at assessing frequencies of cardiovascular risk factors and analyzing participation in screening and vaccination. In 2017 during three consecutive months, 257 around 50 years-old women attending GP's office, were collected 21-item form with information about socio-demographic, anamnestic and clinical data, vaccinations and PAP-test, mammography and fecal occult blood test. Our findings showed the presence of significant cardiovascular risk factors. There were some weakness in the prevention programmes (cancer screening and vaccination). Programmes aimed at increasing screening and vaccination participation should be implemented.

Premessa

L'età dei 50 anni per la donna corrisponde a un passaggio importante della sua vita dove una serie di fattori di rischio possono giocare un ruolo importante sugli anni futuri. Facciamo riferimento agli stili di vita, alla storia personale e familiare, che possono essere determinanti e importanti fattori di rischio cardiovascolare (CV) e metabolico precludendo così all'insorgenza di patologie croniche¹.

L'età dei 50 anni corrisponde al periodo che prelude all'insorgenza della menopausa che mentre da un lato deve essere considerata un evento normale della vita della donna, dall'altro comporta il fatto che i fattori di rischio CV e metabolico possono presentarsi o slatentizzarsi con cambiamenti fisionomici (distribuzione del grasso corporeo², di una riduzione della tolleranza glicidica³, di una deterioramento del quadro lipidico, dell'aumento della pressione arteriosa e del tono simpatico, della comparsa di disfunzioni endoteliali^{4,5} e di un aumento dell'attività osteoclastica⁶.

La donna cinquantenne frequenta abi-

tualmente gli studi dei medici di medicina generale (MMG) non solo per se stessa ma anche per gli altri componenti della famiglia (figli, marito, genitori anziani) e il numero di contatti in cui si può interloquire con la stessa in maniera opportunistica è quindi piuttosto elevata (Fig. 1).

Obiettivi dello studio

Scopo dello studio è quello di analizzare il profilo di salute e gli atteggiamenti

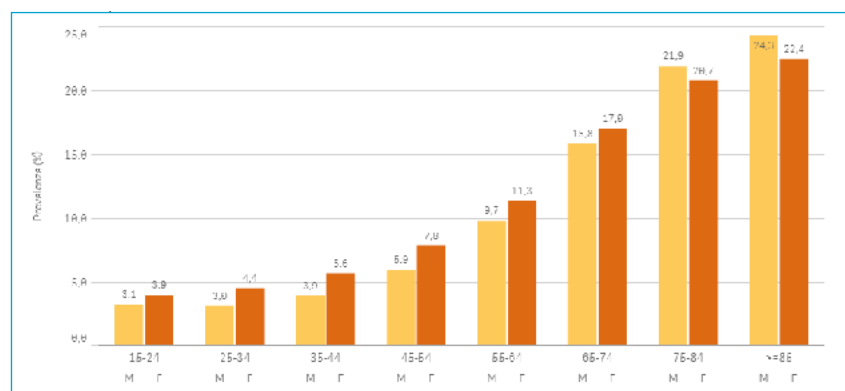
preventivi della donna cinquantenne valutando i fattori di rischio CV e metabolici personali e familiari, per poi mettere attivamente in atto quegli interventi correttivi per migliorare lo stato di salute della persona, intercettare opportunisticamente le donne che si presentano in ambulatorio per qualsiasi motivo.

Materiali e metodi

I MMG che hanno partecipato a questo studio pilota hanno estratto dalla cartella

FIGURA 1.

Distribuzione per sesso e fasce di età del numero medio di contatti per paziente con il proprio medico di famiglia⁷.



clinica informatizzata le donne nate negli anni 1965, 1966 e 1967. Nel corso di 3 mesi (giugno-settembre 2017) tutte le donne che si presentavano per qualsiasi motivo in ambulatorio (modalità opportunistica) sono state invitate a fornire una serie di informazioni che andavano a integrare i dati di base già presenti nella cartella clinica. Oltre ai dati anagrafici le donne sono state pesate e misurate in altezza per il calcolo del BMI (indice di massa corporea), è stata rilevata la pressione arteriosa. Inoltre sono state richieste informazioni (qualora non già presenti in cartella) sull'attività fisica, sull'abitudine al fumo, sulla familiarità per malattie cardio-cerebrovascolari, metaboliche e oncologiche, nonché patologie croniche in atto e relative terapie farmacologiche. A completamento delle informazioni è stata raccolta il tasso di adesione alle pratiche di prevenzione oncologica e vaccinale.

Risultati

Hanno partecipato a questo studio pilota 8 MMG che avevano nella lista 524 donne comprese nella fascia di età tra i 50 e 52 anni. 257 donne, pari al 49% della lista di base, si sono presentate nei 4 mesi di rilevazione. Nella

TABELLA II.
BMI.

	BMI ≤ 19,9	BMI 20-24,9	BMI 25,0-29,9	BMI ≥ 30,0
Numero (%)	9 (3,5)	140 (54,5)	80 (31,1)	28 (10,9)

TABELLA III.
Attività fisica.

	Nessuna attività fisica	Fino a 60 minuti alla settimana	Fino a 120 minuti alla settimana	Oltre 150 minuti alla settimana	Non riportato
N (%)	126 (49,1)	16 (6,2)	39 (15,2)	72 (28,0)	4 (1,5)

Tabella I vengono riportate le diagnosi di malattie croniche già note e codificate in cartella.

BMI (Tab. II)

Relativamente ai dati di base risulta che il 42 % delle donne è sovrappeso o obeso.

Attività fisica (Tab. III)

La metà circa delle donne intervistate non svolge alcuna attività fisica.

Fumo

Un quarto delle donne (66/257 pari 25,7%) intervistate è fumatrice.

Pressione arteriosa

32 donne (pari al 12,8%) al momento

dell'intervista aveva già una diagnosi di ipertensione arteriosa. È stata questa l'occasione per verificare che il 18,8% non aveva un adeguato controllo pressorio per cui si è reso necessario l'ottimizzazione della terapia. In 7 donne (3,1%) invece si sono riscontrati valori pressori elevati e successivamente è stata posta diagnosi di ipertensione arteriosa e poste in terapia (Fig. 2).

Quadro lipidico (Tab. IV)

5 donne avevano già una diagnosi di dislipidemia con esenzione ticket e in terapia con statine. Per 24 donne non era presente un valore di colesterolemia negli ultimi 12 mesi. Quasi il 50% delle donne aveva valori di LDL ≥ 130 mg/dl. Applicando la Carta del Rischio Cardiovascolare (SCORE) 37 donne presentavano un profilo di rischio elevato (Tab. V).

Glicemia (Tab. VI)

5 donne avevano già codificata una diagnosi di diabete mellito (una di queste con diabete tipo 1). Per 22 non era presente nella cartella clinica nei 12 mesi precedenti un valore di glicemia. Due donne avevano nella cartella clinica un valore di glicemia ≥ 126 mg/dl ma senza codifica di diabete, mentre 40 donne (pari al 15,6%) avevano un valore di glicemia tra 101 e 125 (alterata glicemia a digiuno).

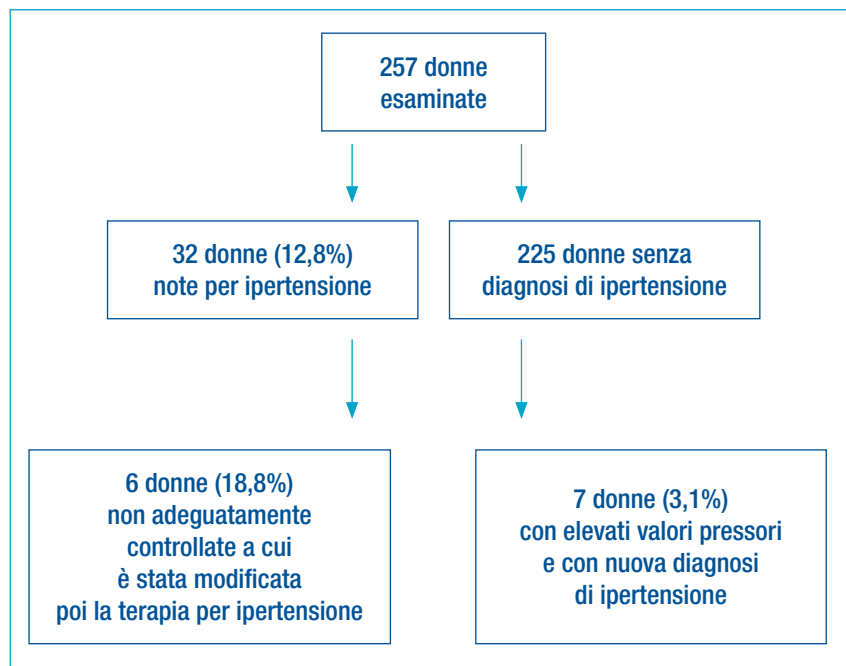
Rischio CV

Sono state applicate le carte del rischio

TABELLA I.

Patologie croniche presenti nelle 257 donne esaminate.

Patologie croniche note e già codificate	Numero	Percentuale
Iipertensione arteriosa	32	12,5
Malattie della tiroide	12	4,7
Malattia neoplastica (in atto o in remissione)	11	4,3
Sindrome depressiva	11	4,3
Diabete mellito	5	1,9
Dislipidemia familiare	5	1,9
Attacco ischemico transitorio (TIA)/ictus	3	1,2
Iipovitaminosi D	3	1,2
Altre patologie croniche	5	1,9
Totale	87	33,9

FIGURA 2.*Dati relativi alla pressione arteriosa.*

europee (progetto SCORE) alle donne per le quali si avevano tutti i dati⁸ e 196 (pari al 76,3%) avevano un rischio $\leq 1\%$. 29 uno score del 3-4% e 8 $> 5\%$.

Familiarità per patologie croniche

130 donne (pari al 50,6%) del campione hanno una familiarità di primo grado per una patologia neoplastica; 109 (pari al 42,4%) una familiarità di primo grado per patologie CV e 69 (26,8%) per osteoporosi.

Prevenzione (Tab. VII)

Solo 42 donne (16,3%) riportano di avere eseguito un richiamo per la vaccinazione antitetanica negli ultimi 10 anni. Relativamente alla prevenzione mediante screening oncologici la procedura più seguita risulta essere la

TABELLA IV.*Quadro lipidico.*

	LDL-COL ≥ 130 mg/dl	LDL-COL 116-129 mg/dl	LDL-COL 100-115 mg/dl	LDL-COL 70-99 mg/dl	LDL-COL ≤ 69 mg/dl	Nessun dato di colesterolemia	Ipercolesterolemia familiare già nota
N.	117	54	39	17	1	24	5
%	45,6	21,0	15,2	6,2	0,4	9,7	1,9

TABELLA V.*Applicazione delle carte del rischio cardiovascolare.*

Progetto Score	Progetto Cuore	N (%)
> 15 10-14 5-9	> 30 20-30	8 (3,1)
3-4 2	15-19 10-14	29 (11,3)
1 < 1	5-9 < 5	196 (76,3)
Non applicabile		24 (9,3)

mammografia seguita dal Pap test e in ultimo la ricerca del sangue occulto nelle feci.

33 donne non hanno eseguito alcun procedura di screening preventivo oncologico.

Discussione

I dati raccolti indicano che la donna nella sua età di mezzo, in un terzo dei casi, presenta già una patologia cronica e per queste assume una terapia farmacologica.

Il 30% delle donne risulta essere in sovrappeso e oltre il 10% obeso; ciò va di pari passo con la raccolta di informazioni relativamente all'attività fisica in cui il 50% delle donne intervistate ha dichiarato che non svolge alcuna attività fisica

TABELLA VI.*Glicemia.*

	Glicemia ≤ 100 mg/dl	Glicemia 100-125 mg/dl	Glicemia ≥ 126 mg/dl	Nessun dato di glicemia	Diabete mellito noto
N.	188	40	2	22	5
%	73,2	15,6	0,8	8,6	1,9

TABELLA VII.
Prevenzione.

Prevenzione oncologica	Eseguito N (%)	Non eseguito N	No data	Diagnosi già nota
Screening tumore della mammella (mammografia)	211 (82,1)	34	1	11
Cervice uterina (Pap-test)	183 (71,2)	69	5	0
Colon-retto (SOF)	121 (47,1)	130	6	0
Nessuna procedura preventiva eseguita		33		

mentre, chi riferisce di svolgerla, cresce in maniera incrementale le ore settimanali dichiarate (il 6,2% dichiara fino a 60 minuti alla settimana, il 15,2% fino a 120 minuti alla settimana e il 28% oltre i 150 minuti alla settimana).

32 donne avevano già codificato la diagnosi di ipertensione ed erano in terapia farmacologica. L'occasione è stata favorevole anche al fatto di avere intercettato 8 di queste donne (pari al 18,8%) con valori pressori non a target e per le quali si è proceduto ad ottimizzare la terapia antiipertensiva. Nel resto delle donne esaminate in 7 (pari al 3,1%) si sono riscontrati valori pressori patologici per cui è stata posta in seguito la diagnosi di ipertensione e poste in terapia farmacologica.

In 40 donne (15,6%) era presente in cartella un valore di glicemia tra 100 e 125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno) e in 22 donne non c'era in cartella un dato di glicemia eseguito nell'ultimo anno.

Il 90,7% delle donne aveva eseguito un profilo lipidico negli ultimi 12 mesi e 37

(pari al 14,4% presentavano un profilo di rischio elevato secondo le carte del rischio CV.

Solo il 16,4% aveva eseguito un richiamo per la vaccinazione antitetanica.

Relativamente alla prevenzione oncologica solo per il tumore della mammella sembra esserci una aderenza ottimale (82,1%) mentre per lo screening del tumore della cervice uterina il 71,2% ha eseguito un Pap test negli ultimi due anni e addirittura meno della metà (47,1%) ha eseguito una ricerca del sangue occulto nelle feci. 33 donne non hanno eseguito alcun screening per la prevenzione oncologica.

Conclusioni

Questo studio evidenzia come un approccio proattivo nei confronti di una popolazione di mezza età possa permettere di migliorare l'attenzione della persona verso una prevenzione primaria e secondaria per le patologie più frequentemente responsabili di morbidità e mortalità nella popolazione generale.

Medici partecipanti allo studio pilota

Enrico Marco Cerutti, Elio De Lorenzis, Gianluigi De Molli, Massimo Palatini, Mauro Pizzi, Rossella Ricciardi, Aurelio Sessa, Maurizio Testorelli.

Conflitto di interessi

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

Nota

Questo è stato uno studio pilota che ha permesso poi di estendere la ricerca nell'ambito di un Progetto Aziendale che ha coinvolto 453 MMG e 12.249 donne dell'ATS Insubria e recentemente pubblicato (Colombo A, Voglino G, Sessa A, Bert F, Maestroni AM, Lo Moro G, Caielli R, Siliquini R, Della Rosa MC. *Prevention of chronic diseases in middle-age women: a cross-sectional study on an Italian large sample*. Eur J Public Health 2019 Jul 1. pii: ckz121. doi: 10.1093/eurpub/ckz121.

Bibliografia

- Appelman Y, van RiJn BB, Ten Haaf ME, et al. *Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention*. Atherosclerosis 2015;241:211-8.
- Milewicz A, Bidzinska B, Sidorowicz A. *Perimenopausal obesity*. Gynecol Endocrinol 1996;10:285-91.
- Guo C, Li Q, Tian G, et al. *Association of age at menopause and type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis of cohort studies*. Prim Care Diabetes 2019;13:301-9.
- Newson L. *Menopause and cardiovascular disease*. Post Reprod Health 2018; 24:44-9.
- Soto Rodriguez A, Garcia Soidan JL, Arias Gomez MJ, et al. *Metabolic syndrome and visceral fat in women with cardiovascular risk factor*. Nutr Hos 2017;34:863-8.
- Karlamangla AS, Burnett-Bowie SM, Crandall CJ. *Bone health during the menopause transition and beyond*. Obstet Gynecol Clin North Am 2018;45:695-708.
- Health Search IX Report*. www.healthsearch.it.
- www.heartscore.com.

Survey sul CFSMG di 14 regioni

Simona Cristofaro¹, Alessia Tomaciello¹, Roberta Minisola², Valeria Zurlo¹

Con la collaborazione di: Erica Campidoglio¹, Carmine Cecola¹, Daniela Di Florio¹, Simona Di Mattia¹, Federico Di Renzo¹, Deborah Mastropietro¹ e Marida Sebastiano¹

¹ Corso di Formazione Specifico in Medicina Generale e SIMG Molise; ² Corso di Formazione Specifico in Medicina Generale e SIMG Sicilia

Durante il Corso SIMG Alta Scuola sul Dolore cronico in aprile 2019, il presidente Claudio Cricelli ha invitato i giovani medici presenti a scrivere un articolo riguardante la realtà del Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale (CFSMG) nelle varie Regioni d'Italia. Abbiamo quindi accettato con entusiasmo l'invito e, raccogliendo la collaborazione di colleghi provenienti da quasi tutto lo stivale, abbiamo fotografato le diverse realtà regionali quotidianamente vissute dai corsisti.

Ne è risultato il presente articolo in cui sono descritte le peculiarità teoriche, pratiche e strutturali dei CFSMG regionali, nonché proposte e suggerimenti per migliorare il percorso formativo, con il fine comune di ampliare il bagaglio di conoscenze e competenze del futuro medico di famiglia.

Possiamo affermare che è stato un confronto operativo, costruttivo e passionale tra colleghi consapevoli dello *status quo* della propria formazione e che sperano, forse utopicamente, che la medesima formazione possa essere garantita dal Trentino Alto Adige alla Sicilia, al fine di offrire un futuro servizio sanitario di cure primarie territoriali efficiente e omogeneo, sia per conoscenze sia per competenze, su tutto il territorio nazionale.

È da premettere che l'organizzazione del corso è regolamentata a livello nazionale dal DM 7 marzo 2006 "Principi fondamentali per la disciplina unitaria in materia di formazione specifica in Medicina Generale", che delinea il percorso formativo triennale con durata complessiva di 36 mesi e l'articolo in: attività pratica, svolta sia in reparti ospedalieri e ambulatori territoriali, sia 12

mesi presso un medico di medicina generale (MMG), e attività teorica, caratterizzata per lo più da seminari e lezioni frontali.

Metodi

Abbiamo creato un questionario a risposta aperta con plurime domande inerenti alcuni aspetti organizzativi teorici e pratici dei corsi di formazione e lo abbiamo somministrato a diversi colleghi provenienti da 14 regioni che, da Nord a Sud sono: Trentino Alto Adige, Lombardia, Emilia Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata e le due isole Sardegna e Sicilia. Tuttavia, è opportuno sottolineare che la visione emersa, seppur completa come descrizione organizzativa, risulta limitata dalla soggettività delle risposte e dalla univocità del polo formativo interpellato in quelle realtà regionali che, per ragioni di estensione geografica, presentano una dislocazione del corso su più poli (Fig. 1).

Attività teorica

Le lezioni frontali sono una caratteristica comune di tutte le regioni intervistate e variabile è la loro frequenza settimanale. Ciò che è emerso quasi in ogni questionario è la difficoltà di queste lezioni a soddisfare i bisogni formativi del giovane medico poiché spesso i docenti impostano le lezioni su argomenti specialistici con impronta accademico-universitaria.

Lombardia (Polo Busto Arsizio)

Si svolgono due lezioni a settimana, con l'aggiunta settimanale di una lezione di

studio guidato in cui il *tutor* assegna a ciascuno un argomento da approfondire. Alcune lezioni sono di carattere pratico e recentemente è stato inserito un corso base di ecografia. La partecipazione a congressi o autoformazione esterna è riconosciuta solo in alcuni casi. Resta tuttavia all'iniziativa personale l'acquisizione di molta parte del bagaglio culturale tipico della Medicina di Famiglia.

Trentino Alto Adige

Alcuni seminari sono ripetitivi delle nozioni acquisite all'università e si evince la carenza di riferimenti a linee guida e articoli scientifici. Vengono segnalati tutti i convegni tramite posta elettronica, sebbene non vengano riconosciuti come frequenza di attività teorica.

Emilia Romagna

Le lezioni teoriche sono concentrate in un'unica giornata a settimana e alcune presentano metodi interattivi come *role playing*, soddisfacendo in parte le necessità formative. Solitamente le lezioni svolte da MMG presentano un taglio più pratico rispetto a quelle tenute da specialisti ospedalieri. Viene convalidata la partecipazione a Congressi che devono essere, però, preventivamente autorizzati.

Toscana

I coordinatori sono attenti alle necessità formative pratiche e teoriche dei corsisti, al punto tale che, per soddisfarle, è stato inserito un modulo di ecografia di base tra le lezioni teoriche.

Umbria

L'attività teorica è variegata e la qualità delle lezioni è dipendente dal docente, sia egli specialista sia MMG. I medici docenti sono di solito qualificati, tuttavia solo la metà delle lezioni ha un *target* utile e calibrato per il *setting* della Medicina Generale. Si ha la possibilità di partecipare a congressi e corsi riconosciuti come formativi.

Marche

Si svolgono lezioni frontali una volta al mese. La partecipazione a Congressi è riconosciuta.

Abruzzo

I seminari teorici seguono programmi universitari che poco rispondono alle esigenze del giovane medico affrontando solo saltuariamente le linee guida di buona pratica clinica proprie del MMG. Il coordinatore del corso propone la partecipazione a convegni locali, ma manca al corsista l'autonomia nello scegliere quale convegno più rispecchi le proprie esigenze formative.

Lazio

I seminari teorici sono poco incentrati sulle nozioni di buona pratica clinica per il futuro MMG trattando solo parte delle linee guida di nostro interesse. L'attività teorica comprende anche la possibilità di partecipare a convegni convalidati come ore didattiche (concordate con il coordinatore). I docenti spesso non hanno competenze didattiche tali da poter rispondere alle esigenze formative di futuri MMG.

Molise

Peculiarità regionale sono le cosiddette lezioni di progettazione in cui sono direttamente i corsisti a esporre argomenti di nostro interesse (ultime linee guida, focus su diagnosi e trattamento di patologia, lezioni di "burocrazia medica", ...), con la supervisione del coordinatore delle attività teoriche. Quest'ultimo organizza a fine anno un Convegno per permettere agli stessi corsisti di essere relatori di tematiche peculiari per il MMG: è un'ottima palestra per aumentare *soft skills*.

Campania

L'attività teorica prevede lezioni frontali settimanali che trattano solo parzialmente

argomenti inerenti linee guida di buona pratica clinica e competenze necessarie alla Medicina Generale.

Puglia (polo BAT)

Le lezioni si svolgono due volte a settimana e rispecchiano abbastanza gli argomenti inerenti la formazione in Medicina Generale con anche lezioni riguardanti la burocrazia tipica della gestione dello studio. Si avverte la necessità di una migliore formazione teorico-pratica con eventuale integrazione delle attuali lezioni frontali con lezioni di carattere pratico inerenti un core curriculum formativo del MMG. I congressi regionali sono riconosciuti come ore di autoformazione.

Basilicata

Le lezioni teoriche comprendono sia seminari sia lezioni frontali su argomenti di varia natura sulla Medicina Generale che soddisfano le esigenze formative. Docenti e coordinatori disponibili al punto da aver inserito un corso di ecografia durante il triennio. I convegni non sono riconosciuti.

Sicilia

Si svolgono lezioni frontali una volta a settimana presso l'ordine dei medici. Peculiarità sono le lezioni riguardanti il *management* sanitario, utili per l'organizzazione del futuro studio. Ogni semestre si svolgono verifiche con idoneità delle competenze acquisite. La partecipazione a Congressi è convalidata solo se sono di attinenza con la formazione da MMG.

Sardegna

Eccesso di lezioni e seminari spesso non a contenuto specifico per la Medicina Generale delegano al singolo una autoformazione individuale. Non sono riconosciute attività di studio individuale né la partecipazione a congressi.

Attività pratica

Trentino Alto Adige

La frequenza dello studio del MMG è molto educativa, sia dal punto di vista pratico che burocratico: si apprende, ad esempio, quali problemi si possono risolvere direttamente da MMG e per quali è saggio richiedere la consulenza dello specialista. La frequenza di

FIGURA 1.
Infografica delle regioni intervistate.



alcuni reparti ospedalieri è invece vissuta da semplice spettatore; eccezione è la frequenza in Pronto Soccorso, altamente istruttiva da meritare un ampliamento del periodo fino anche a 6 mesi. Al fine di acquisire maggiore sicurezza di diagnosi e trattamento, si dovrebbe ottenere maggiore autonomia già durante l'attività pratica del CFSMG.

Lombardia polo Busto Arsizio

La frequenza in un ospedale non universitario permette un più diretto rapporto con specialisti e *tutor*. È presente una buona alternanza di tirocini tra ospedale e studi di MMG, resi ancor più piacevoli grazie alla suddivisione in piccoli gruppi di tirocinanti per evitare affollamento nei reparti. Sono previsti tirocini di due periodi di 7 mesi da due MMG diversi, così da acquisire diversi approcci di relazione medico-paziente. Si percepisce tuttavia una carenza di formazione riguardo le questioni meramente pratiche dell'attività del MMG (compilazioni di certificati di invalidità, aspetti burocratici di prescrizioni farmaci, piani terapeutici, ...) nonché la gestione del paziente cronico, recentemente modificata in regione Lombardia.

Emilia-Romagna

In base alla propria residenza, si può svolgere l'attività pratica in ospedali universitari o di provincia venendo assegnati ciascuno a un *tutor* tuttavia, sebbene possa essere favorevole avere un *tutor* esclusivo, non tenendo conto delle sue turnazioni per l'attività pratica spesso il corsista si ritrova a cercare nuovi *tutor* giornalieri.

Toscana

L'attività pratica è così strutturata: 6 mesi di Medicina Interna, 4 Pediatria, 3 Pronto Soccorso, 3 Chirurgia Generale, 2 Ginecologia e 2 semestri di frequenza da un MMG e 6 mesi in un distretto. Si prevede un foglio firme per le presenze e orario flessibile. L'offerta formativa durante i tirocini non è omogenea, pertanto resta legata alla volontà del tirocinante.

Umbria

In base alla propria residenza è consentita la frequenza nei policlinici universitari di Perugia e Terni oppure negli ospedali del restante territorio. La frequenza del MMG inizia sin dal primo anno si è assegnati a

un unico tutor MMG da seguire un paio di volte al mese durante i primi due anni e tutti i giorni del terzo anno. In generale la programmazione del tirocinio segue ancora un modello di formazione di stampo classico, dovrebbe essere rivisto in virtù dell'evoluzione delle competenze richieste al MMG.

Marche

Divisi tra 5 poli formativi per evitare il sovrapporsi di tirocinanti presso l'ospedale universitario. Nonostante ciò, persiste una dispersione formativa tra i vari poli. La frequenza dello studio del MMG è prevista per i primi 6 mesi del primo anno e per gli ultimi 6 mesi del III anno, con grande difficoltà a identificare un *tutor* MMG per ogni tirocinante vista la carenza dei primi a livello regionale. Per quanto riguarda la tesi finale, è preferibile che venga discusso un *casereport*.

Abruzzo

Le attività pratiche vengono svolte principalmente in un policlinico universitario che evidenzia la disparità di trattamento dei *tutor* tra noi corsisti e gli specializzandi. La frequenza presso il tutor MMG è prevista durante il III e ultimo anno di corso prevedendo un unico *tutor* MMG presso cui frequentare.

Lazio

Lo spazio riservato ai corsisti negli ospedali è limitato, impedendo l'integrazione nelle attività di reparto. Il tirocinio negli studi di MMG evidenzia le differenti impostazioni lavorative dei singoli MMG, perciò sarebbe auspicabile un aumento della durata di frequenza poiché è parte formativa fondamentale. In generale, c'è poca integrazione tra le attività ospedaliere e quelle territoriali, scarsa consapevolezza da parte degli specialisti di quali siano le attività del MMG.

Molise

Nei primi 6 mesi del I anno si seguono le attività dei servizi territoriali del distretto, mentre dal secondo semestre I anno fino alla fine del II anno si svolge attività nei reparti ospedalieri. L'ultimo anno è dedicato alla frequenza di un solo studio di MMG, non permettendo quindi acquisire più metodi di gestione. L'attività pratica si svolge in un ospedale non universitario permettendo maggiore confronto con lo strutturato e possibilità di far pratica in prima persona.

Potrebbe essere rimodulata la frequenza di alcuni reparti prediligendone l'attività ambulatoriale e consentendo la frequenza presso un pediatra di libera scelta (PLS). Per superare la carenza di MMG-*tutor*, recentemente è stato promosso un corso formativo a loro dedicato per sensibilizzarli anche a tecniche di efficienza di docenza.

Puglia polo BAT

Essendo svolte in un ospedale non universitario, l'assenza di specializzandi permette al corsista di essere protagonista principale delle attenzioni del personale sanitario di reparto. La frequenza di un unico *tutor* MMG è prevista durante il primo semestre del II anno e l'ultimo semestre del III anno.

Basilicata

È presente alternanza di 6 mesi di tirocinio ospedaliero con quattro mesi dal *tutor* MMG. Si riscontra una minore disponibilità all'insegnamento dei *tutor* ospedalieri, impegnati in plurime attività, rispetto agli MMG.

Sicilia

Peculiarità è l'inizio delle attività pratiche del I anno presso uno studio di MMG, che dà accoglienza e benvenuto nella professione. La frequenza presso lo studio del MMG si ripete ogni anno per 4 mesi con possibilità di scelta se seguire in studi di MMG di città e di periferia così da poter apprendere i diversi approcci di pratica clinica.

Sardegna

Si ha possibilità di scelta se frequentare ospedali universitari o di provincia. La frequenza presso studi di MMG è prevista ogni anno per 4 mesi, obbligatoriamente in studi diversi. Manca la frequenza del PLS. La presenza nei reparti è accertata tramite firme di presenza, gli orari sono flessibili anche in base alle esigenze del servizio/reparto.

Organizzazione CFSMG

Ogni regione presenta le sue peculiarità organizzative per il CFSMG, ad esempio: il CFSMG in Umbria, Marche e Molise è integralmente organizzato dall'Assessorato alla Salute, invece in Abruzzo e in Puglia è l'Ordine dei Medici a farsene carico. Questa differenza di ente organizzatore si riflette anche su una differente erogazione della

borsa di studio, in alcune regioni a carico delle Aziende Sanitarie regionali e in altre a carico dell'ente Regionale. *Unicum* in Italia è la realtà siciliana, all'avanguardia in questo, in cui una convenzione su mandato regionale tra Assessorato alla salute, Regione e Ordine dei Medici ha permesso l'instaurarsi di una collaborazione organica tra queste istituzioni al fine di garantire la migliore organizzazione possibile nei due poli di Palermo e Catania. In virtù di questa convenzione sono stati introdotti come docenti nel CFSMG numerosi giovani MMG siciliani esponenti attivi della società scientifica SIMG.

Proposte

Una delle ultime domande del questionario permetteva la libera espressione di eventuali modifiche e opinioni costruttive al fine di migliorare la struttura del CFSMG in base alle necessità avvertite da ciascun corsista. Abbiamo voluto raccogliere i vari suggerimenti in un elenco puntato poiché essi sono risultati largamente condivisi e omogenei tra i vari intervistati.

- Uniformare su tutto il territorio nazionale il CFSMG, stabilendo le competenze e conoscenze da acquisire raccogliendole in un core curriculum condiviso da tutti i protagonisti della nostra professione.
- Inserire corsi professionalizzanti di diagnostica di primo livello e certificazioni di competenze in situazioni di emergenza (ECG, ecografia, spirometria, dermatoscopia, infiltrazioni articolari, BLSD, ALS) e anche lezioni di *managing* burocratico, finanziario e del personale dello studio MMG.
- Promuovere l'attività di ricerca clinica in Medicina Generale.
- Nobilitare il titolo conseguito dal CFSMG riconoscendone un valore paritario a quello di una specializzazione, un medesimo trattamento economico e medesimi benefici previdenziali tra specializzandi e corsisti.

Tutto ciò dovrebbe essere perseguito assicurando un'autonomia organizzativa del CFSMG rispetto al mondo universitario, mantenendone dunque l'impostazione di

acquisizione di competenze e conoscenze proprie della Medicina Territoriale.

Sarebbe opportuno permettere al corsista di approcciarsi alla realtà della Medicina Generale sin dal primo anno, prevedendo ogni anno dei mesi di tirocinio da *tutor* diversi, possibilmente sia di città sia di periferia (vedasi modello Sicilia).

Sarebbe auspicabile che un'eventuale riforma del CFSMG permetta ai corsisti di frequentare i reparti ospedalieri e studi di MMG con incarichi a responsabilità e complessità crescente, al pari di quanto avviene durante il percorso della specializzazione.

Conclusioni

“Dobbiamo evolverci come MMG e dobbiamo farlo partendo dalla formazione. Dobbiamo essere più scientifici, fare ricerca, pubblicare e soprattutto documentare i nostri successi sul territorio. Le nostre battaglie devono essere, prima che per ogni altra cosa, per il nostro orgoglio di professionisti” (Marco Vatri, CFSMG Terni).

Al termine di questo lavoro ringraziamo tutti i colleghi che hanno contribuito alla redazione di questa fotografia della realtà del “corsista in formazione”. È lodevole constatare un unanime spirito a migliorare e riorganizzare il CFSMG, così eterogeneo sul territorio nazionale e non perfettamente rispondente alle attuali necessità formative del corsista. Questa Survey ha permesso di trarre numerose conclusioni, in parte già espresse nelle opinioni e suggerimenti, ma che si intendono ribadire di seguito per maggior chiarezza espositiva.

È stata evidenziata una forte e condivisa volontà di un percorso formativo valido, omogeneo su tutto il territorio nazionale e finalizzato a soddisfare le esigenze teorico-pratiche del futuro del MMG.

Le maggiori criticità riguardano l'attività teorica, pressoché ovunque ancora incentrata su lezioni frontali, che potrebbe essere resa più interattiva con l'utilizzo di varie tecniche di apprendimento dalla maggiore efficacia formativa (attività di simulazione, *role playing*, ecc.), nonché di inserire corsi professionalizzanti dedicati all'acquisizione di competenze

di diagnostica di primo livello (ECG, spirometria, ecografia), imprescindibili nella futura visione dell'attività del MMG.

Per quanto concerne l'attività pratica, considerato pilastro formativo fondamentale e imprescindibile, sarebbe auspicabile la frequenza di ambulatori di diversi MMG sin dal primo anno al fine di avere una panoramica di metodologie, casistiche e rapporti medico-paziente sempre più vasta da cui poter imparare e da poter confrontare. Invece, il tirocinio presso i nosocomi dovrebbe essere rivalutato prediligendo la frequenza in ambulatori (ad es. quelli dedicati alle cronicità, l'hospice, l'ambulatorio di pediatria di libera scelta ecc.) e permettendo al corsista di coltivare sue passioni formative così da diventare un MMG esperto in una specifica branca medica permettendo, in tal modo, di creare una rete nazionale di collaborazione tra MMG esperti in vari ambiti.

Resta da sottolineare come il *primum movens* di queste proposte sia la percepita necessità di maggiori competenze e conoscenze per il MMG, richieste non solo da noi stessi medici in formazione, ma anche dalla società e dalle dinamiche economiche di sostenibilità dell'attuale Sistema Sanitario Nazionale: crediamo fermamente che una riorganizzazione e un potenziamento delle cure primarie territoriali possano essere la chiave di volta per garantire livelli di cura e di assistenza adeguati a pazienti sempre più cronici e fragili.

Si auspica pertanto che, a fronte di opportunità formative omogenee sul territorio nazionale, un domani si offrano cure primarie adeguate al fabbisogno territoriale. Ottemperando a ciò, sarà restituito al MMG il suo nobile ruolo di pietra miliare del servizio sanitario nazionale.

“Può darsi che non siate responsabili per la situazione in cui vi trovate, ma lo diventerete se non fate nulla per cambiarla”
(Martin Luther King)

Conflitto di interessi

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

Recepimento della Direttiva Europea Euratom 59/2013 sulla Radioprotezione: un'occasione da non perdere

Michele Stasi¹, Vittorio Cannata²

¹ Presidente AIFM, SC Fisica Sanitaria, AO Ordine Mauriziano di Torino; ² Vicepresidente AIFM, UO Fisica sanitaria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Negli ultimi 25 anni l'esposizione individuale dei pazienti alle radiazioni ionizzanti è raddoppiata. In passato la "bilancia" delle dosi era 85% esposizione naturale (raggi cosmici, sole e radon) e 15% esposizione medica (dovuta a esami o terapie con radiazioni ionizzanti). Oggi queste percentuali sono arrivate a 50 e 50% e l'esposizione individuale è raddoppiata. In Italia sono oltre 100 milioni gli esami radiologici effettuati ogni anno (fonte SIRM). Si stima che circa il 44% di questi sia stato prescritto in modo inappropriato e non fosse strettamente necessario (ad es. esami ripetuti a breve distanza di tempo l'uno dall'altro).

In seguito anche a questo eccesso di esami la comunità europea ha pubblicato la nuova Direttiva Euratom 59 del 2013 sulla radioprotezione.

La Direttiva, che avrebbe dovuto essere recepita dall'Italia, attraverso l'obbligo della conversione in legge, entro il 6 febbraio 2018 (cosa che a differenza degli stati membri non è ancora stata trasposta), stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti in diversi settori, tra i quali anche quello della salute.

Per la prima volta abbiamo un testo "quadro" sulla radioprotezione cioè mette insieme tutte le modalità di esposizione e tutti i protagonisti del settore, dalle categorie professionali mediche e non, ai rischi per la popolazione e i pazienti fino ai veicoli aerospaziali. I principi fondamentali sono ispirati alla giustificazione e ottimizzazione dell'esposizione.

La norma introduce per la prima volta una regolamentazione sull'*imaging* non medico sia utilizzando apparecchiature radiologiche (indagini legali, immigrazione, sportive, valutazione della crescita...), sia con apparecchi radiologici non medici (come per esempio negli aeroporti).

Per quel che riguarda l'esposizione medica, l'obiettivo è la riduzione delle dosi di radiazioni a cui è sottoposto il paziente. Appropriatezza, giustificazione e ottimizzazione degli esami diagnostici, sono i concetti cardine e irrinunciabili di ogni esposizione medica, per assicurare la radioprotezione del paziente.

L'ottimizzazione delle procedure, massima qualità dell'immagine con minima esposizione radiologica, vede coinvolti tutti i protagonisti dell'esame radiologico, dal medico specialista, allo specialista in fisica medica, al tecnico sanitario di radiologia medica.

C'è poi un capitolo nuovo, che coinvolgerà in modo importante i medici prescrittori, inclusi i medici di base: le esposizioni radiologiche mediche ai pazienti dovranno essere registrate e comunicate. Nel referto di ogni esame radiologico sarà obbligatoria la presenza di informazioni relative all'esposizione del paziente. Queste informazioni saranno rivolte al medico prescrittore che dovrà essere in grado di interpretarle anche al fine di fornire informazioni al paziente a seguito di eventuali richieste di chiarimenti. Diverrà inoltre obbligatorio che le apparecchiature radiologiche abbiano la capacità di registrare tutte le informazioni necessarie per una successiva valutazione della dose di radiazione assorbita dal paziente.

Queste è un'altra novità è di sicuro interesse, visto che gli esami radiologici eseguiti annualmente nel nostro Paese sono oltre 100 milioni.

Mentre la responsabilità della giustificazione è condivisa fra medico prescrivente e medico specialista (medico radiologo, medico nucleare), sicuramente gli attori principali dell'ottimizzazione sono il medico specialista e il fisico specialista in fisica medica (fisico medico). In questo processo le competenze si fondono per raggiungere l'obiettivo di somministrare la minima dose di radiazione in grado di produrre immagini di qualità adeguata per l'interpretazione del quesito diagnostico. L'attenzione sulla dose ricevuta dal paziente deve infatti rimanere sempre alta perché le ricadute per la salute della popolazione possono essere rilevanti. Per valutare la dose è necessario che siano note le modalità di esecuzione dell'indagine, le caratteristiche fisiche dell'individuo sul quale è stato eseguito l'esame e, soprattutto, il valore di grandezze dosimetriche di riferimento misurabili all'esterno del paziente, dette indicatori dosimetrici o parametri dosimetrici.

Queste valutazioni, che richiedono una specifica e qualificata competenza, sono di pertinenza dello specialista in fisica medica e sono tanto più precise quanto maggiore è la quantità di informazioni che vengono rese disponibili.

Si ribadisce infine e sempre di più la necessità di un'adeguata formazione per tutti gli operatori coinvolti e un livello elevato di competenze con una chiara definizione dei ruoli e delle responsabilità delle profes-

nalità coinvolte: medici, fisici medici e tecnici di radiologia medica.

Una novità fondamentale è l'introduzione nei corsi universitari di base di Medicina e Odontoiatria di un corso introduttivo di radioprotezione oltre all'obbligo di fornire ai medici di medicina generale le linee guida di riferimento riguardo le metodiche di *imaging* a scopo medico.

Gli specialisti dell'area radiologica, nell'attesa della trasposizione italiana che aggiornerà la legislazione vigente in tema di radioprotezione e in particolare il D. Lgs. 230/95 e s.m.i. riguardante la radioprotezione dei lavoratori e della popolazione e il D.Lgs. 187/00 che si occupa della radioprotezione dei pazienti, hanno predisposto un Documento di Consensus Intersocietario (che si riporta integralmente in appendice) avente come obiettivo principale quello di fornire informazioni pratiche alle figure professionali coinvolte nelle attività di area radiologica al fine di rendere chiare e uniformare le modalità di comportamento soprattutto in relazione alle novità introdotte dalla Direttiva 59/2013.

Il *consensus*, analizzando alcuni articoli della direttiva ritenuti critici e la cui corretta "trasposizione" nella legislazione italiana è elemento essenziale per garantire la sicurezza del paziente nelle prestazioni diagnostiche e terapeutiche, individua sinteticamente alcuni scenari che permettono

di identificare elementi fondamentali per le diverse componenti dell'area Radiologica.

Si intende, inoltre, indicare la posizione condivisa delle Società Scientifiche di Area Radiologica nell'applicazione dei principi innovativi della Direttiva nella pratica clinica, organizzativa e gestionale.

Nel documento, sono state affrontate sei tematiche ritenute fondamentali nell'esposizione medica nella corretta gestione del paziente, riportando prima gli articoli di legge, poi la posizione dell'area radiologica:

1. Istruzione, attività di informazione e formazione nel settore dell'esposizione medica;
2. Responsabilità;
3. Procedure;
4. Apparecchiatura;
5. Esposizioni accidentali e involontarie;
6. Valutazione delle dosi di esposizione della popolazione.

In una fase storica in cui la congiuntura economica sembra voler determinare le scelte di salute per i cittadini del nostro Paese, gli specialisti dell'area radiologica hanno accettato la sfida. Le loro armi? Integrazione di competenze e responsabilità, sinergie culturali e professionali.

Per questo motivo la SIMG e l'AIFM (Associazione Italiana di Fisica Medica) si sono incontrate e hanno siglato, attraverso i loro presidenti, un accordo di collaborazione per fornire ai Medici di Medicina Generale

gli strumenti necessari per poter leggere e comprendere i dati correlati all'esposizione radiologica, a seguito dell'entrata in vigore della Direttiva Europea 2013/59/EURATOM, saranno inseriti all'interno dei referti medici di esami e terapie utilizzando radiazioni ionizzanti. La collaborazione si realizzerà nel concreto attraverso diverse azioni quali la pubblicazione su questa rivista di articoli divulgativi, scritti dai fisici medici di AIFM, in collaborazione con le altre società scientifiche mediche di area radiologica che vorranno essere coinvolte nel progetto, e la partecipazione attiva ai Congressi Nazionale e Regionali della SIMG.

Consapevoli dell'importanza di formare non solo i medici ma anche i pazienti, le due società si impegneranno a realizzare del materiale informativo da lasciare negli studi dei medici di base a disposizione di coloro che vorranno comprendere meglio i loro referti medici riguardanti esami e terapie in cui sono previste esposizioni a radiazioni ionizzanti.

È un impegno e una sfida culturale e scientifica che insieme possiamo affrontare per il bene e la sicurezza dei pazienti e dei cittadini italiani.

Conflitto di interessi

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

Appendice



Documento di consenso intersocietario

Indicazioni e applicazioni pratiche in relazione al contenuto della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013 e al suo recepimento

Premessa

Il presente documento, elaborato da un gruppo di lavoro intersocietario e rivolto alle strutture sanitarie pubbliche e private e ai professionisti del settore, aggiorna e integra il documento di consenso intersocietario del 22 aprile 2017 "Registrazione e informazione dei dati di esposizione radiologica alla luce della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013".

Si auspica che esso possa rappresentare un ulteriore contributo agli organismi decisori durante il percorso finale di recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom ¹.

Il documento sarà sottoposto a successivi aggiornamenti in relazione alle evoluzioni tecnologiche e allo sviluppo di nuove pratiche utilizzanti radiazioni ionizzanti.

Scopo del documento

Obiettivo principale del documento è fornire informazioni pratiche alle figure professionali coinvolte nelle attività di Area Radiologica al fine di rendere chiare e uniformare le modalità di comportamento soprattutto in relazione alle novità introdotte dalla Direttiva 59/2013.

In pratica, il *consensus*, analizzando alcuni articoli della direttiva ritenuti critici e la cui corretta "trasposizione" nella legislazione italiana è elemento essenziale per garantire la sicurezza del paziente nelle prestazioni diagnostiche e terapeutiche, individua sinteticamente alcuni scenari che permettono di identificare elementi fondamentali per le diverse componenti dell'Area Radiologica.

Si intende, inoltre, indicare la posizione condivisa delle Società Scientifiche di Area Radiologica nell'applicazione dei principi innovativi della Direttiva nella pratica clinica, organizzativa e gestionale, senza entrare negli aspetti che non hanno subito modifiche rispetto alla Direttiva precedente e alle relative Norme di recepimento.

Saranno di seguito riportati, per sei tematiche ritenute fondamentali, sia gli articoli della Direttiva presi in considerazione, sia le raccomandazioni ritenute importanti per la corretta gestione del paziente.

¹ Gli articoli citati fanno riferimento alla Direttiva Europea 2013/59/Euratom del Consiglio (DE 2013/59), del 5 dicembre 2013



ISTRUZIONE, ATTIVITÀ DI INFORMAZIONE E FORMAZIONE NEL SETTORE DELL'ESPOSIZIONE MEDICA

Articolo 18

"...Gli Stati membri dovranno assicurare che i professionisti e le persone coinvolte negli aspetti pratici delle procedure radiologiche mediche dispongano di un'**istruzione**, di un'**informazione** e di una **formazione teorica e pratica** adeguate ai fini delle pratiche radiologiche mediche, nonché della **competenza pertinente** in materia di radioprotezione..."

Articolo 61

"1. Gli Stati membri provvedono affinché siano usate attrezzature medico-radiologiche, tecniche pratiche e attrezzature ausiliarie adeguate per le esposizioni mediche:

a) di bambini;

b) nel quadro di programmi di screening sanitario;

c) comportanti alte dosi per il paziente, come può avvenire per la radiologia interventistica, la medicina nucleare, la tomografia computerizzata o la radioterapia.

È prestata particolare attenzione ai programmi di garanzia della qualità e alla valutazione della dose o alla verifica dell'attività somministrata per tali pratiche.

2. Gli Stati membri provvedono affinché i medici specialisti e i soggetti di cui all'articolo 57, paragrafo 2, che effettuano le esposizioni indicate al paragrafo 1 ricevano una **formazione appropriata** su queste pratiche medico-radiologiche secondo quanto dispone l'articolo 18."

Considerazione n.31

Nella pratica veterinaria... esiste un notevole rischio di un'elevata esposizione professionale e di esposizione degli accompagnatori. Ciò richiede un'adeguata **informazione** nonché la **formazione** dei **veterinari** e del **relativo personale**.

Raccomandazioni

Il programma di educazione radioprotezionistica deve essere svolta dall'Università in tutti i corsi di laurea triennale e magistrale, inclusa la laurea in medicina e chirurgia. Le scuole di specializzazione devono prevedere insegnamenti specifici di radioprotezione (MED 36- Radioprotezione e Radiobiologia, Diagnostica per Immagini e Radioterapia e per gli aspetti fisici FIS07-Fisica applicata).

Deve essere prevista la formazione continua e l'aggiornamento in radioprotezione all'interno del programma ECM. I programmi di formazione devono essere erogati da società scientifiche dell'area sanitaria aventi le adeguate competenze di radioprotezione orientata al paziente (sottoposto a tecniche diagnostiche e terapeutiche) e ai lavoratori.

RESPONSABILITÀ

Articolo 57

1. Gli Stati membri provvedono affinché:

a) ogni esposizione medica sia effettuata sotto la responsabilità clinica di un medico specialista;

b) il medico specialista, lo specialista in fisica medica e le persone addette agli aspetti pratici delle procedure medico-radiologiche partecipino al processo di ottimizzazione come specificato dagli Stati membri;

c) il prescrittore e il medico specialista partecipino al processo di giustificazione delle esposizioni mediche individuali come specificato dagli Stati membri;

d) se possibile e **prima che l'esposizione abbia luogo**, il **medico specialista o il prescrittore**, a seconda di quanto specificato dagli Stati membri, si **accerti che il paziente o il suo rappresentante ricevano informazioni adeguate in merito ai benefici e ai rischi associati alla dose di radiazione dovuta all'esposizione medica**. Analoghe informazioni oltre che direttive pertinenti sono fornite ad **assistenti e accompagnatori**, ai sensi dell'articolo 56, paragrafo 5, lettera b).



Raccomandazioni

Attenzione specifica e adeguata formazione devono supportare la comunicazione al paziente, ed eventualmente ad assistenti ed accompagnatori di pazienti non autosufficienti, dei benefici e dei rischi associati alla dose di radiazione dovuta all'esposizione medica.

Si ritiene importante che la grandezza "dose efficace" sia utilizzata solo per la comparazione del rischio fra diverse metodiche, come indicato dall'ICRP 103; tale metrica non può essere usata per la valutazione della dose al singolo paziente.

Si suggerisce che l'informazione sulla tematica dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti sia integrata nel documento per l'acquisizione del consenso informato alla procedura diagnostica o terapeutica per le procedure comportanti alte dosi di esposizione (TC, Radiologia, Interventistica, Medicina Nucleare).

Particolare attenzione deve essere posta per le procedure TC, interventistiche, di medicina nucleare, nelle attività radiologiche pediatriche e nelle attività complementari.

La responsabilità legata all'informazione al paziente richiede da un lato un'adeguata formazione del medico specialista di Area Radiologica o del medico specialista in attività complementare, dall'altro un arco di tempo adeguato in grado di garantire una comunicazione efficace con il paziente e acquisirne il consenso.

A tale scopo, si tenga anche presente quanto riportato nelle "Linee guida nazionali per la diagnostica radiologica odontoiatrica in età evolutiva" del Ministero della Salute, Novembre 2017 e le "Raccomandazioni per l'impiego corretto delle apparecchiature TC volumetriche «Cone beam» (10A06042)" (G.U. Serie Generale n. 124 del 29 maggio 2010).

PROCEDURE

Articolo 58

"Gli Stati membri provvedono affinché:

a) per ciascun tipo di procedura medico-radiologica standard siano elaborati protocolli scritti per ciascuna apparecchiatura e per le pertinenti categorie di pazienti;

*b) l'informazione relativa all'**esposizione del paziente faccia parte del referto della procedura medico-radiologica**;*

*c) vengano **fornite ai prescrittori linee guida di riferimento riguardo alle metodiche** per immagini a scopo medico, **che tengano conto delle dosi di radiazioni**;*

d) nelle pratiche medico-radiologiche sia opportunamente coinvolto uno specialista in fisica medica; il livello di intervento di tale specialista è proporzionale al rischio radiologico associato alla pratica. In particolare:

i) nelle pratiche radioterapeutiche diverse dalle pratiche terapeutiche standardizzate di medicina nucleare deve essere strettamente coinvolto uno specialista in fisica medica;

ii) nelle pratiche terapeutiche standardizzate di medicina nucleare e nelle pratiche di radiodiagnostica e radiologia interventistica, comportanti alte dosi, come indicato all'articolo 61, paragrafo 1, lettera c), deve essere coinvolto uno specialista in fisica medica;

iii) per altre pratiche medico-radiologiche non contemplate alle lettere a) e b), deve essere coinvolto, ove opportuno, uno specialista in fisica medica per consultazioni e pareri sui problemi connessi con la radioprotezione relativa alle esposizioni mediche;

e) gli audit clinici siano effettuati secondo le procedure nazionali;

f) in caso di costante superamento dei livelli diagnostici di riferimento, si proceda ad adeguate verifiche locali e, senza indebito ritardo, a un appropriato intervento correttivo."



Premessa

È da rilevare come la Direttiva 59/2013 distingua la registrazione dei parametri forniti dalle apparecchiature dall'informazione che deve fare parte del referto radiologico o, in attività complementare, della relazione clinica obbligatoria o del verbale operatorio.

Dopo il recepimento della Direttiva 59/2013, l'informazione relativa all'esposizione del paziente dovrà obbligatoriamente e inderogabilmente comparire in tutti i referti radiologici e nella relazione clinica o nel verbale operatorio dei medici specialisti che utilizzano apparecchiature che impiegano radiazioni ionizzanti. Tale informazione è rivolta al prescrivente, in quanto interlocutore a cui comunicare tale dato e non, in prima istanza, al paziente.

L'informazione relativa all'esposizione è un aspetto della Direttiva che potrebbe generare difficoltà nella attuazione pratica.

Nella Direttiva Europea si fa netta distinzione fra il dato di esposizione da riportare nel referto radiologico e i parametri pertinenti per la valutazione della dose al paziente (vedi art.60 comma 3 lettera d) da registrare ed archiviare con specifica unità di misura.

Le due tipologie di dati, pertanto, devono essere considerati distinti e separati per modalità di comunicazione e archiviazione.

A differenza dei parametri pertinenti per la valutazione della dose, da registrare obbligatoriamente per gli esami TC, di Radiologia Interventistica e Medico Nucleari e solo "se del caso" "per le nuove attrezzature medico diagnostiche" installate dopo il recepimento della Direttiva (Direttiva 59/2013 art.60 comma 3 lettera f), l'informazione relativa all'esposizione di tutti gli esami effettuati con l'ausilio delle radiazioni ionizzanti dovrà fare parte del referto radiologico e, in attività complementare, della relazione clinica obbligatoria o del verbale operatorio.

Nel caso del dato dell'esposizione da inserire nel referto radiologico e nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio in attività complementare è opportuno prevedere una simbologia o un intervallo correlato. Le grandezze di esposizione associate possono essere correlabili al rischio generico per esposizioni alle radiazioni ionizzanti.

Raccomandazioni

L'informazione relativa all'esposizione della procedura medico radiologica deve essere registrata secondo la metrica utilizzata per descrivere l'esposizione del paziente in relazione alla tecnica e all'apparecchiatura radiologica utilizzata (vedi Tabella 1 e quanto previsto nel Documento intersocietario del 22 aprile 2017 "Documento di consenso intersocietario. Registrazione e informazione dei dati di esposizione radiologica alla luce della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013").

Il dato da riportare nel referto dovrà tenere conto anche di quanto indicato nelle linee guida delle Società scientifiche di Area radiologica (Direttiva 59/2013 art.58 comma 3). Pertanto, il recepimento della Direttiva si inserisce indirettamente anche nell'approntamento del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) previsto dalla Legge 24/2017 (c.d. Legge Gelli).

Il dato dovrà essere accompagnato da un intervallo di variabilità correlato alla richiesta clinica, che dovrà essere dedotto dai valori riportati nelle linee guida dove sono riportate tabelle di variabilità delle metriche in funzione della modalità e delle indicazioni cliniche più frequenti. Gli specialisti in fisica medica identificheranno, in collaborazione con la componente medica dell'Area Radiologica, gli intervalli di variabilità correlata con le relative e specifiche unità di misura.

Nel referto radiologico e, in attività complementare, nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio, dovrà essere specificato che il dato di esposizione dell'esame è conservato nell'archivio aziendale e potrà essere richiesto solo per le attività diagnostico terapeutiche ad alta dose (ad esempio TC, attività interventistica, tecnologie ibride) e per le procedure in ambito pediatrico.



Il dato di esposizione della prestazione medica eseguita diventa elemento della documentazione e come tale deve essere conservato e gestito al pari dell'iconografia e del referto.

Sarà necessario che sia riconosciuto e valorizzato come attività lavorativa del medico specialista e dello specialista in fisica medica il tempo necessario a valutare e rendere disponibili le informazioni dosimetriche e di rischio almeno per le metodiche di alta dose (interventistica, TC, indagini ibride).

Sarà anche opportuno prevedere nel nomenclatore delle prestazioni specialistiche una voce e un codice specifico relativo alla valutazione e alla comunicazione del dato di esposizione.

Poiché uno degli obiettivi della Direttiva 59/2013 è la stima della dose alla popolazione, è obbligatorio che, anche nelle attività complementari, il dato di esposizione sia registrato e non solo riportato nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio.

Per le pratiche radiologiche per le quali non si deve rilasciare un referto specifico (screening mammografico, impiego di RX nelle pratiche radiologiche complementari, quali l'emodinamica, l'odontoiatria, etc), il medico specialista, in collaborazione con lo specialista in fisica medica e con il Responsabile dell'impianto radiologico, ha la responsabilità di definire e documentare l'esposizione a cui è sottoposto il paziente e registrarla.

Per le attività complementari, il dato di esposizione correlato all'imaging impiegato deve essere contenuto nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio e conservato prioritariamente nei sistemi RIS PACS aziendali che garantiscono la corretta tenuta del dato. Qualora non possibile, andranno realizzati o acquisiti sistemi di archiviazione delle esposizioni preferibilmente informatizzati.

Sarà necessario implementare i sistemi RIS PACS o altri sistemi informatici (es. registri operatori) che siano in grado di trasferire l'informazione sull'esposizione delle varie procedure nei referti radiologici o, in attività complementare, nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio.

Analoga necessità si pone per la registrazione e archiviazione del dato di esposizione delle procedure effettuate in attività complementare.

I sistemi di monitoraggio dell'esposizione (chiamati RDIM-Radiation Dose Index Monitoring- o sistemi di *Dose tracking* o *Dose monitoring*) risultano utili per monitorare le esposizioni dei pazienti e di aiuto nei processi di ottimizzazione delle procedure radiologiche. Essi devono essere validati e certificati dallo specialista in fisica medica ed il loro impiego è auspicabile, ma non indispensabile, per il raggiungimento degli obiettivi e delle indicazioni della Direttiva 59/2013.

È necessario ribadire, infine, che l'informazione dell'esposizione non è un indicatore della qualità dell'esame diagnostico.

APPARECCHIATURA

Articolo 60

Gli Stati membri provvedono affinché:

...

b) le attrezzature usate per la radioterapia a fasci con energia nominale del fascio maggiore di 1 MeV siano munite di un dispositivo per verificare parametri chiave del trattamento. Le attrezzature installate prima del 6 febbraio 2018 possono essere esonerate da tale requisito;



c) le attrezzature usate per la radiologia interventistica siano munite di un dispositivo o di un indicatore che informi il medico specialista nonché le persone addette agli aspetti pratici ... circa la quantità di radiazioni prodotte dall'attrezzatura nel corso della procedura. Le attrezzature installate prima del 6 febbraio 2018 possono essere esonerate da tale requisito;

d) le attrezzature usate per la radiologia interventistica e la tomografia computerizzata ed ogni nuova attrezzatura usata per scopi di pianificazione, di guida e di verifica siano munite di un dispositivo o di un indicatore che informi il medico specialista, al termine della procedura, dei parametri pertinenti per la valutazione della dose per paziente;

e) le attrezzature usate per la radiologia interventistica e la tomografia computerizzata abbiano la capacità di trasferire le informazioni richieste a norma della lettera d) nella registrazione dell'esame. Le attrezzature installate prima del 6 febbraio 2018 possono essere esonerate da tale requisito;

f) fatte salve le lettere c), d) ed e), le nuove attrezzature medico-diagnostiche che producono radiazioni ionizzanti siano munite di un dispositivo, o di uno strumento equivalente, che informi il medico specialista dei parametri pertinenti per la valutazione della dose per paziente. Se del caso, le attrezzature offrono la possibilità di trasferire queste informazioni nella registrazione dell'esame.

Premessa

La prima criticità da rilevare connessa all'art. 60 è relativa alle differenze nel livello tecnologico del parco macchine radiologiche installate in Italia, nella loro adesione agli standard e nel livello di informatizzazione delle strutture sanitarie italiane.

Raccomandazioni

Le nuove apparecchiature per la radiologia interventistica e Tomografia Computerizzata (TC) che saranno installate dopo il recepimento della DE 59/2013 dovranno sicuramente rispondere a tutti i requisiti indicati dall'art. 60; tuttavia, questo andrebbe considerato e, ove possibile, previsto, anche per le apparecchiature attualmente in uso.

Per gli acceleratori lineari e le macchine radioterapiche speciali con energia maggiore di 1 MV, sarà obbligatorio dotarsi, dopo la data di recepimento, di dispositivi che registrino e verifichino i parametri chiave del trattamento.

Sarà cura di ogni struttura di radiologia, medicina nucleare e radioterapia garantire la corretta gestione, verifica e conservazione dei dati di esposizione delle diverse procedure secondo standard internazionali, utilizzando la metrica di riferimento indicata nella Tabella 1.

Nel considerare il dato di esposizione della singola procedura radiologica e medico nucleare si dovrà tener conto del livello di incertezza del dato che sarà stimato dallo specialista in fisica medica e che, come esplicitato nelle attuali norme tecniche di riferimento, può variare tra ± 20 e 50%. Per le procedure radioterapiche, il dato di esposizione (Dose al *target* e agli organi critici) è quello desumibile dal piano di trattamento.

Tutte le apparecchiature radiologiche di nuova introduzione (non solo le TC e quelle per la Radiologia Interventistica) e, se possibile, quelle in uso, devono avere "la capacità di trasferire" il dato di esposizione del paziente agli archivi aziendali e, se presenti, ai sistemi di RDIM, al fine di assicurare la registrazione dei dati come previsto dalla direttiva ai fini della valutazione della dose alla popolazione.

La registrazione del dato di esposizione deve esser correlato alla procedura in essere, come ad es. procedura di radiologia interventistica eseguita con apparecchiature portatili o telecomandati.

Il dato di esposizione fornito dalle apparecchiature radiologiche anche al di fuori dei reparti di radiologia deve essere gestito attraverso i sistemi informativi di radiologia, con gli strumenti indicati dagli standard internazionali e dal presente documento.

Per i trattamenti di radioterapia, la dose al target tumorale e agli organi critici, ove ritenuti rilevanti, costituiscono parte integrante del report clinico di fine trattamento. I dati di



esposizioni derivanti dall'imaging impiegato al fine della preparazione del piano di trattamento e delle verifiche della corretta esecuzione dovranno essere registrati/archiviati.

Per i trattamenti di terapia radiometabolica in medicina nucleare si fa riferimento allo specifico documento/linea guida elaborato congiuntamente dalle società di Medicina Nucleare e di Fisica Medica, che definisce gli specifici campi di applicazione per le diverse terapie/isotopi.

Per le attività di medicina nucleare che impiegano sorgenti non sigillate, le attuali indicazioni di letteratura consigliano di documentare l'attività somministrata, il radiofarmaco impiegato e fattori di correzione, ove disponibili, che permettono di correlare tale dato con l'esposizione del paziente.

Per le apparecchiature ibride vanno riportati i dati di esposizione relativi ad entrambe le metodiche.

Al fine di garantire la registrazione del dato di attività e tipologia del radiofarmaco per le indagini di medicina nucleare, è necessario, anche in ottemperanza delle norme di buona preparazione dei radiofarmaci, che il flusso delle informazioni sia anch'esso tracciabile e certificato.

I dati di esposizione dovranno essere gestiti in conformità agli standard impiegati. Si raccomanda, se disponibile, di utilizzare le informazioni presenti nel Radiation Dose Structured Report (RDSR) che deve essere implementato in modo corretto ed esauriente da parte delle ditte costruttrici e sempre aggiornato nel corso della vita dell'apparecchiatura utilizzata.

ESPOSIZIONI ACCIDENTALI E INVOLONTARIE

Articolo 63

Gli Stati membri provvedono affinché:

- a) siano adottate tutte le misure ragionevoli per ridurre al minimo la probabilità e l'entità delle esposizioni accidentali o involontarie delle persone soggette a esposizione medica;
- b) nel caso delle pratiche radioterapeutiche, il programma di garanzia della qualità comprenda uno studio del rischio di esposizioni accidentali o involontarie;
- c) l'esercente attui, per tutte le esposizioni mediche, un **sistema appropriato per la tenuta di registri e l'analisi di eventi implicanti o potenzialmente implicanti esposizioni accidentali o involontarie**, commisurato al rischio radiologico associato alla pratica;
- d) siano presi provvedimenti per informare il prescrivente e il medico specialista nonché il paziente o il suo rappresentante in merito alle esposizioni involontarie o accidentali clinicamente significative e ai risultati dell'analisi;
- e) i) l'esercente comunichi il più presto possibile all'autorità competente il verificarsi di eventi significativi definiti dall'autorità competente;
ii) i risultati di indagini e le misure correttive adottate per evitare tali evenienze siano comunicati all'autorità competente entro un periodo stabilito dallo Stato membro;
- f) siano posti in essere meccanismi per la divulgazione tempestiva di informazioni sulla radioprotezione in caso di esposizione medica, riguardanti lezioni tratte da eventi significativi.

Art.96

Gli Stati membri obbligano l'esercente:

- a) a introdurre, se del caso, un sistema di registrazione e analisi degli eventi significativi implicanti o potenzialmente implicanti esposizioni accidentali o involontarie;

Considerazione n.30

Le esposizioni mediche accidentali e involontarie rappresentano una fonte di continua preoccupazione. Mentre per i dispositivi medici la sorveglianza successiva all'immissione in commercio è prevista dalla direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici, spetta all'autorità competente in materia di protezione dalle radiazioni affrontare la prevenzione alle esposizioni mediche accidentali e volontarie e il controllo periodico successivo qualora esse si verificano. A tale riguardo, è necessario porre in



rilievo il ruolo svolto da programmi di assicurazione della qualità, compreso lo studio dei rischi in radioterapia, per evitare questo genere di incidenti; in queste evenienze, inoltre, è necessario rendere obbligatorie la registrazione, la comunicazione, l'analisi e le azioni correttive.

Premessa

La Direttiva pone particolare attenzione alla prevenzione delle esposizioni accidentali e involontarie e indica la necessità della loro registrazione ai fini della loro analisi.

Raccomandazioni

Nella registrazione delle esposizioni accidentali è obbligatorio utilizzare gli strumenti di "incident reporting" presenti nelle diverse strutture sanitarie, riportando anche i dati di esposizione.

Tale onere è a carico dell'esercente.

VALUTAZIONE DELLE DOSI DI ESPOSIZIONE DELLA POPOLAZIONE

Articolo 64

Gli Stati membri provvedono affinché la distribuzione delle valutazioni delle dosi individuali connesse con le esposizioni mediche per scopi radiodiagnostici e di radiologia interventistica sia determinata tenendo conto, se del caso, della ripartizione per età e per genere delle persone esposte."

Premessa

Questo è uno degli obiettivi primari della Direttiva 59/2013.

Di conseguenza, molte indicazioni riportate nel documento tengono conto di questo fondamentale aspetto operativo.

Raccomandazioni

A livello italiano i soggetti responsabili dell'analisi della distribuzione della dose alla popolazione sono le Regioni, che a tale scopo dovranno farsi carico della registrazione e del monitoraggio delle esposizioni della popolazione, con l'ausilio indispensabile dei sistemi di archiviazione dei dati di esposizione (RIS PACS). I sistemi RDIM possono risultare utili per trasferire dati corretti e certificati agli organismi regionali.

Per tali trasferimenti è indispensabile usare gli standard internazionali riconosciuti e precisamente i profili IHE REM *Radiation Exposure Monitoring* (sia riceventi che trasmittenti).

Il dato da inviare alle Regioni è in carico all'Esercente/Datore di lavoro e deve essere certificato dal medico responsabile dell'impianto radiologico e dal fisico medico, ognuno per le proprie competenze identificate dalla Direttiva 59/2013, al fine di garantire la corretta gestione dei dati di esposizione (art. 60 comma 3 lettere c,d,e,f).

Alle suddette figure professionali devono essere fornite le risorse strumentali e tecnologiche idonee per svolgere le loro funzioni.



Raccomandazioni generali

Si riassumono le raccomandazioni contenute nel documento intersocietario precedente, approvato il 22 aprile 2017 ("Documento di consenso intersocietario "Registrazione e informazione dei dati di esposizione radiologica alla luce della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013", reperibili sui siti delle società scientifiche) ed integrato con l'aggiornamento attuale.

Si ritengono non rispondenti ai dettami della Direttiva 59/2013 relativi a registrazione, archiviazione e informazione dell'esposizione, gli indici di rischio generico di danno carcinogenetico.

Risulta inappropriato, ai medesimi fini, utilizzare per il singolo paziente il parametro stimato di dose efficace, in quanto tale grandezza non è associabile ad un singolo individuo per uno specifico esame, ma si riferisce ad un paziente standard (in genere fantocci di riferimento) e non deve essere utilizzata per ricavare sintetici valori di rischio radiologico individuale (ICRP 103).

Anche l'impiego dei valori di dati di esposizione correlabili agli LDR non è corretto; tali valori di riferimento sono da impiegarsi esclusivamente nelle attività di ottimizzazione delle pratiche radiologiche.

La valutazione della dose assorbita dal paziente, se richiesta o necessaria, richiede complessa elaborazione dei dati sperimentali ed è esclusiva competenza dello specialista in fisica medica (art. 83 della Direttiva 59/2013).

La valutazione del rischio associato alla stima di dose assorbita da un paziente, eventualmente richiesta dal medico prescrittore, è invece a carico del medico specialista.

Infine si ritiene fondamentale l'utilizzo di fonti autorevoli di informazione sul complesso tema delle esposizione mediche.

I siti Internet delle società scientifiche nazionali (www.aifm.it, www.ainr.it, www.aimn.it, www.radioterapiaitalia.it, www.sirm.org) e internazionali (www.eanm.org, www.efomp.org, www.estro.org, www.myesr.org, www.iaea.org, www.eurosafeimaging.org) sono un valido supporto alle spesso generiche e infondate informazioni reperibili attraverso i motori di ricerca Internet e organi di stampa non specialistici.

Per le pratiche radiologiche per le quali non si deve rilasciare un referto specifico (screening mammografico, impiego di RX nelle pratiche radiologiche complementari, quali l' emodinamica, l'odontoiatria, etc), è responsabilità del medico specialista definire e documentare, in collaborazione con lo specialista in fisica medica e il responsabile dell'impianto radiologico, l'esposizione a cui è sottoposto il paziente.

Per tali pratiche si considera fondamentale l'obbligo di registrazione e di archiviazione dei dati di output e degli indicatori di esposizione forniti dall'apparecchiatura (Tabella 1) preferibilmente su sistemi RIS PACS o nella relazione clinica obbligatoria.

Le registrazioni e le archiviazioni devono essere conservate nei tempi e nei modi previsti per i referti e l'iconografia radiologica.



Tabella 1: Indicatori di esposizione comunemente impiegati per le diverse modalità da utilizzare per la registrazione dell'esposizione del paziente. Per gli indicatori delle tecniche di radiodiagnostica devono essere adeguatamente documentati i livelli di incertezza associati, che, come esplicitato nelle attuali norme tecniche di riferimento, possono variare dal +/-20% al +/-50% rispetto al valor vero. Per la Radioterapia, la Dose al *target* e agli organi critici è desunta dal piano di trattamento.

MODALITA'	INDICATORI DI ESPOSIZIONE
Tomografia computerizzata	Computed tomography dose index - CTDIvol [mGy] e Dose-Length Product -DLP [mGy cm]
Radiologia interventistica e Fluoroscopia	Air Kerma- Area product KAP [Gy cm ²] e Reference Air Kerma [mGy]
Radiologia convenzionale	Air Kerma-Area product KAP [mGy cm ² o μGy m ²], o DAP[mGy cm ² o μGy m ²] e Entrance Surface Air Kerma – ESAK [mGy]
CBCT	Air Kerma-Area product KAP [mGy cm ² o μGy m ²], o DAP [mGy cm ² o μGy m ²]
Mammografia	Entrance Surface Air Kerma – ESAK [mGy],
Medicina nucleare	Attività somministrata [MBq] e radiofarmaco
Radioterapia con fasci esterni e sorgenti sigillate	Dose al <i>target</i> e agli organi critici



Il documento è condiviso da tutti i membri del Gruppo di lavoro intersocietario, dai rispettivi Consigli Direttivi e dai Presidenti.

Oreste Bagni	AIMN	<i>Oreste Bagni</i>
Antonio Orlacchio	SIRM	<i>Antonio Orlacchio</i>
Stefano Pergolizzi	AIRO	<i>Stefano Pergolizzi</i>
Luisa Pierotti	AIFM	<i>Luisa Pierotti</i>
Sergio Salerno	SIRM	<i>Sergio Salerno</i>
Riccardo Santoni	AIRO	<i>Riccardo Santoni</i>
Francesco Scopinaro	AIMN	<i>Francesco Scopinaro</i>
Alberto Torresin	AIFM	<i>Alberto Torresin</i>
Nicoletta Anzalone	AINR	<i>Nicoletta Anzalone</i>
Cecilia Parazzini	AINR	<i>Cecilia Parazzini</i>
Presidente AIFM	Michele Stasi	<i>Michele Stasi</i>
Presidente AIMN	Orazio Schillaci	<i>O. Schillaci</i>
Presidente AINR	Mario Muto	<i>Mario Muto</i>
Presidente AIRB	Riccardo Santoni	<i>Riccardo Santoni</i>
Presidente AIRO	Stefano Maria Magrini	<i>Stefano Maria Magrini</i>
Presidente SIRM	Carmelo Privitera	<i>Carmelo Privitera</i>

La medicina nell'era dell'Intelligenza Artificiale: applicazioni in Medicina Generale

Alberto Malva¹, Valeria Zurlo²

¹ Corso Formazione Specifica Medicina Generale Puglia, Barletta; ² Corso Formazione Specifica Medicina Generale Molise, Campobasso

Introduzione all'Intelligenza Artificiale

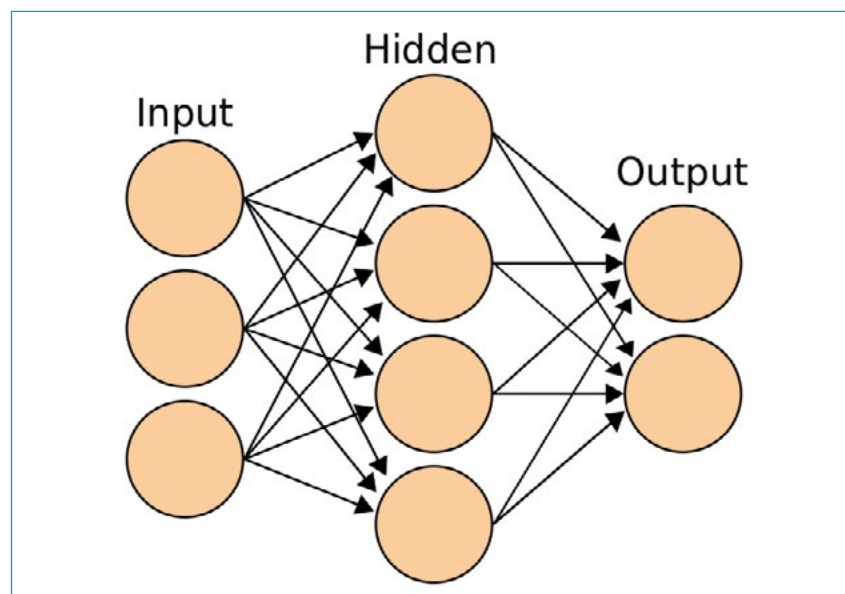
Il termine Intelligenza Artificiale (AI) definisce una branca dell'informatica impegnata nella progettazione di software capaci di fornire prestazioni che, a un osservatore comune, sembrerebbero essere di pertinenza esclusiva dell'intelligenza umana. L'abilità di un algoritmo di risolvere i problemi sulla base della logica deduzione, la comprensione di specifiche entità nell'ambito del contesto, l'abilità di raggiungere un obiettivo, la capacità di comprendere il linguaggio scritto e verbale e di dedurre conclusioni sulla base di input sensoriali visivi o uditivi sono tipiche abilità raggiunte dall'evoluzione di questa tecnologia ¹. Il termine AI, per quanto attualmente in crescente diffusione, nasce parallelamente alla scienza informatica e fu usato per la prima volta nel 1956 dal professor John McCarthy dell'Università di Stanford ². Anche le prime applicazioni dell'AI in ambito sanitario non sono recenti ma risalgono ai primi anni '70 dello scorso secolo quando furono creati i primi algoritmi computazionali di supporto alle decisioni in abito clinico e per l'analisi dei dati sanitari informatizzati ³. Negli ultimi anni il rifiorire delle potenzialità della AI è dovuto sostanzialmente a due fattori, da un lato la crescita esponenziale della quantità di dati informatizzati disponibili e in continuo aggiornamento e dall'altro al miglioramento delle capacità di calcolo delle tecnologie informatiche ⁴. Il processo di *Data Mining* (dall'inglese *mining*, *estrazione*) consiste nell'estrazione di informazioni significative e comprensibili a partire da grandi quantità di dati (*Big Data*) attraverso algoritmi

automatici o semi-automatici. Un concetto correlato al *Data Mining* (DM) è quello di apprendimento automatico o *Machine Learning* (ML), processo tramite il quale i computer possono, grazie al riconoscimento automatico di comunanze (*patterns*) all'interno dei dati, imparare dai essi e quindi autonomamente descrivere e predire nuove evidenze sulla base della tendenza statistica senza che essi siano stati specificamente programmati per questo. Gli algoritmi di DM e ML tecnicamente non creano

nuovi dati ma estraggono nuova conoscenza nascosta nella complessità dei *Big Data*. Il termine *Deep Learning* (DL) definisce una più recente ed efficiente modalità di ML che utilizza reti neurali artificiali (*Artificial Neuronal Networks*, ANNs) col vantaggio di processare una quantità maggiore di dati anche in formati diversi e non precedentemente etichettati e classificati come video, audio, testi. Le ANNs moderne si ispirano al modello di architettura neuronale della corteccia encefalica umana (Fig. 1) e il loro

FIGURA 1.

Illustrazione esemplificativa di una rete neuronale artificiale (ANNs). Essa è composta da strati multipli interconnessi di neuroni di input, hidden e output. Le connessioni tra questi neuroni si rafforzano se aiutano la macchina ad arrivare alla risposta corretta mentre si indeboliscono in caso contrario. Esiste un numero enorme di connessioni tra ogni livello che vengo ad essere perfezionate con questo meccanismo. Nel corso dell'addestramento, miliardi di perfezionamenti possono affinare un algoritmo fino al raggiungimento di un grado elevato di accuratezza.



funzionamento prevede un addestramento dapprima supervisionato dall'uomo e poi gradualmente sempre più autonomo.

Applicazioni dell'Intelligenza Artificiale in Medicina Generale

Negli ultimi anni numerosi sono gli studi in letteratura che analizzano le potenzialità della AI nelle applicazioni di supporto alla pratica clinica (Fig. 2). Di seguito viene riportata una revisione della letteratura aggiornata a gennaio 2019 dei principali studi che confrontano la performance dell'algoritmo AI vs operatore medico umano in applicazioni trasferibili nel setting delle cure primarie (Tab. I).

Radiologia

Nello studio di Annarumma et al. è stato sviluppato, a partire da 470.388 referti, un sistema basato su AI, capace di triage automatico su radiografie torace di adulti classificandole come critiche, urgenti, non-urgenti o normali. Il sistema si è dimostrato accessibile e caratterizzato da performance clinica accettabile grazie a una sensibilità del 71%, specificità del 95%, valore predittivo positivo 73% e valore predittivo negativo del 94%. I tempi di refertazione sono risultati significativamente ridotti ($p < 0.001$)⁵.

Dermatologia

Nello studio di Esteva et al. pubblicato su Nature nel 2017, su una base di 130.000

immagini dermatologiche gli algoritmi AI hanno dimostrato un'accuratezza diagnostica paragonabile a quella di 21 dermatologi (AUC di 0,96 per i carcinomi cutanei e di 0,94 per i melanomi)⁶. Risultati sovrapponibili sono stati riportati negli studi di Haenssle et al.⁷ e Han et al.⁸.

Oftalmologia

Il lavoro di Gulshman et al. ha analizzato tramite un algoritmo basato su AI, 10.000 fotografie del fondo oculare di 5000 pazienti con retinopatia diabetica ed ha confrontato i risultati con 8 oftalmologi ottenendo una AUC di 0,99⁹. La diagnosi precoce di retinopatia diabetica è stata studiata in un trial prospettico condotto nel setting della Medicina Generale con OCT combinata con algoritmo AI per la diagnosi automatizzata¹⁰. Grazie a una sensibilità del 87% e specificità del 91% la tecnologia è stata approvata in FDA (Food and Drug Administration) come strumento di diagnosi precoce automatizzata di complicanza retinica in pazienti diabetici. Lo studio prospettico analogo condotto in condizioni di real life da Kanagasingam et al., ha però mostrato un alto tasso di falsi positivi verosimilmente dovuti a una bassa incidenza della complicanza retinica e una bassa qualità dell'immagine acquisita in condizioni di vita reali¹¹.

Cardiologia

Lo studio di Strodthoff et al. ha ottenuto una sensibilità del 93% e una specificità del 90% nella diagnosi di sindrome coronarica acuta tramite ECG comparata a cardiologi¹². Similmente è stata dimostrata un'accuratezza diagnostica (sensibilità e valore predittivo positivo) superiore al personale medico specialista in cardiologia nella diagnosi di 14 quadri di aritmia su 336 traccati elettrocardiografici in monoderivazione¹³. Metodiche di DL sono state recentemente applicate anche dell'imaging ecocardiografico dove gli algoritmi hanno dimostrato di classificare correttamente le sezioni ecografiche con accuratezza del 97,8% e riconoscere con affidabilità la cardiomiopatia ipertrofica (AUC 0,93), amiloidosi cardiaca (AUC 0,87) e l'ipertensione arteriosa polmonare (AUC 0,85)^{14,15}.

Salute mentale

È tra i settori attualmente più vivaci nello

FIGURA 2.

Analisi quantitativa (figura in alto) e distribuita per area terapeutica (figura in basso) dei lavori riguardanti metodiche diagnostiche basate su AI pubblicate in letteratura su database PubMed (da Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke and Vascular Neurology 2017;2: e000101, mod.)

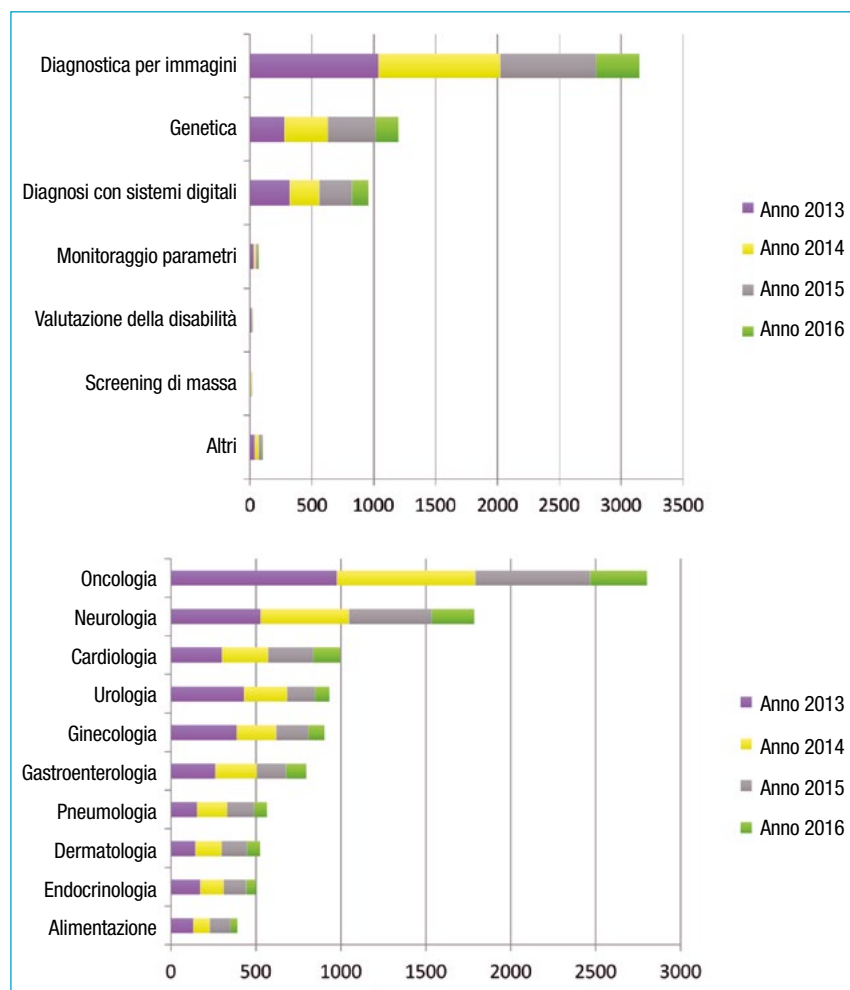


TABELLA 1.

Pubblicazioni peer-reviewed con disegno algoritmo AI vs medici.

Disciplina	Applicazione	Referenza
Dermatologia	Lesione cancerose della cute	Esteva et al.
	Melanoma	Haenssle et al.
	Lesioni cutanee	Han et al.
Oftalmologia	Retinopatia diabetica	Gulshman et al.
	Retinopatia diabetica	Abramoff et al.
	Retinopatia diabetica	Kanagasingam et al.
Cardiologia	ECG - aritmie	Rajpurkar et al.
	ECG - SCA	Strodtthoff et al.
	Ecocardiografia	Madani et al.
	Ecocardiografia	Zhang et al.
Radiologia	Rx torace adulti	Annarumma et al.
Salute Mentale	Depressione	Eichstaedt et al.
	Depressione	Reece et al.
	Disturbo da uso di sostanze	FDA

sviluppo di nuove soluzioni tecnologiche soprattutto per la gestione e trattamento dei disturbi depressivi e i disturbi da uso di sostanze. Software basati su algoritmi intelligenti possono analizzare e monitorare lo stato emotivo del paziente attraverso il riconoscimento automatico e dinamico delle espressioni facciali, dei patterns respiratori, analisi del testo scritto, del tono della voce e monitoraggio dell'attività sonno-veglia¹⁶. Nel lavoro di Eichstaedt et al.¹⁷ si è dimostrato come attraverso l'analisi automatizzata dei testi pubblicati nei post di Facebook sia possibile predire con accuratezza (AUC 0,72) l'insorgenza del primo episodio depressivo con 6 mesi di anticipo rispetto al primo rilevamento diagnostico clinico. Risultati analoghi sono stati ottenuti dall'analisi delle fotografie pubblicate sul social Instagram¹⁸.

Applicazioni che offrono chat automatizzate (*ChatBot*, dalle parole inglesi *Chat* e *Robot*) e addestrate a eseguire la terapia cognitivo comportamentale attraverso interlocuzione col paziente depresso hanno dimostrato, in trials il cui controllo era una semplice applicazione informativa sui sintomi della depressione, di ridurre significativamente i sintomi di depressione ed ansia sulla

base delle comuni scale PHQ-9 ($p = ,01$) e GAD-7 ($p = .004$)¹⁹.

Questo nuovo approccio tramite dispositivi digitali, non più solamente diagnostico ma terapeutico, ha aperto la strada allo sviluppo delle terapie digitali (*Digital Therapeutics* o DTx) definite come software, sviluppati secondo i principi dell'evidence based medicine, di fornire da soli o in associazione a farmaci tradizionali interventi clinici quali la prevenzione, la gestione o il trattamento di una condizione patologica. Nel settembre 2017 FDA approva per la prima volta una applicazione digitale – *Pear Therapeutics' reSET* – come terapia cognitivo comportamentale (CBT) con l'indicazione di 12 settimane di trattamento per il disordine da abuso di sostanza non alcol (come unica sostanza) o oppioidi correlato, in pazienti attualmente non in terapia sostitutiva e affidati a cure territoriali.

Nello studio RCT registrativo reSET ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo vs CBT eseguita da operatore sanitario nel tasso di astinenza (40,3% vs 17,6%) da alcol, cocaina, marijuana e nell'aderenza al trattamento in regime extra-ospedaliero²⁰.

Ricerca clinica, gestione della cronicità e medicina personalizzata

I dati biomedici a potenzialmente a disposizione dal medico di medicina generale sono eterogenei, derivano da fonti tra loro diverse e spesso non comunicanti come cartelle cliniche, imaging, database, monitoraggi ospedalieri o domestici tramite dispositivi indossabili, pubblicazioni. La gestione ed interpretazione di tale mole di informazioni sanitarie, definita nel complesso *Heath Big Data* a motivo della dimensione e complessità, rappresenta oggi un'opportunità senza precedenti e possibile da cogliere grazie alle tecniche di AI. Un numero sempre crescente di studi dimostra come i comuni dispositivi digitali come smartphones, personal computers e dispositivi indossabili grazie all'ampissima diffusione nella popolazione e alla facile accessibilità, quando potenziati con sistemi di AI, possano rivoluzionare la gestione e monitoraggio dei pazienti. La misurazione e interpretazione automatica e integrata dei parametri vitali, passi, valutazioni spirometriche (misurando la pressione d'aria rilevata dal microfono), cadute ed episodi epilettici (attraverso l'accelerometro), aderenza alle terapie (attraverso compresse dotate di sensori) e calcolo del rischio di riacutizzazione di malattie ostruttive polmonari sulla base dei valori di inquinamento dell'aria e concentrazione dei pollini sono solo alcune delle applicazioni in fase di sperimentazione²¹. Questi nuovi parametri calcolati dagli algoritmi e d'ausilio al clinico nel processo decisionale prendono il nome di *Biomarkers Digitali*. A titolo esemplificativo si riporta lo studio di Esteban et al. in cui si analizzano tramite ML i dati ottenuti dal monitoraggio costante di pulsossimetria, frequenza cardiaca, passi, temperatura corporea e frequenza respiratoria, misurati tramite dispositivi indossabili, in pazienti affetti da BPCO. Il sistema di telemedicina potenziato con algoritmi di AI ha dimostrato di predire con accuratezza (AUC 0.87) l'insorgenza di una riacutizzazione severa con un anticipo medio di 3 giorni, le variabili più predittive si sono dimostrate essere la frequenza cardiaca e il numero dei passi giornalieri²².

Conclusioni

I dati a oggi a disposizione dimostrano come le tecnologie basate su AI abbiano il significativo potenziale di trasferire diverse procedure diagnostiche, tipiche delle rispettive branche specialistiche, nel setting delle cure primarie democratizzando l'accesso alle cure e aprendo scenari innovativi nell'ambito delle prestazioni territoriali. Inoltre la digitalizzazione del dato sanitario, integrato dall'analisi computerizzata, consente un management intelligente ed efficace del paziente cronico introducendo nuove potenzialità nella ricerca clinica, medicina di iniziativa e nella medicina di personalizzata. In quanto tecnologia sanitaria, anche l'AI applicata alla Salute (ricerca, medicina, sanità) necessita di essere sviluppata attraverso una fase preclinica, clinica pilota e clinica allargata, prima di essere rilasciata all'uso corrente nella vita reale, e che quindi debba essere sottoposta ad una formale valutazione (*Health Technology Assessment*) comprensiva delle sue implicazioni etiche, legali e sociali. È dunque auspicabile che la validazione di queste tecnologie vada in un futuro prossimo a potenziare e integrarsi con le skills cliniche, diagnostiche e terapeutiche del medico e non a sovrapporsi o a sostituirsi a questi.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

- ¹ Chen Y, Elenee Argentinis JD, Weber G. *IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research*. Clin Ther 2016;38:688-701.
- ² Andresen SL. *John McCarthy: father of AI*. IEEE Intelligent Systems 2002;17:84-5.
- ³ Tripathi M. *EHR evolution: policy and legislation forces changing the EHR*. J AHIMA 2012;83:24-9; quiz 30.
- ⁴ Gantz J, Reinsel D. *The digital universe decade-are you ready*. May 2010. www.emc.com/collateral/analyst-reports/idcdigital-universe-are-you-ready. pdf (2012).
- ⁵ Annarumma M, Withey SJ, Bakewell RJ, et al. *Automated triaging of adult chest radiographs with deep artificial neural networks*. Radiology 2019;291:196-202.
- ⁶ Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. *Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks*. Nature 2017;542:115.
- ⁷ Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al. *Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists*. Ann Oncol 2018;29:1836-42.
- ⁸ Han SS, Kim MS, Lim W, et al. (2018). *Classification of the clinical images for benign and malignant cutaneous tumors using a deep learning algorithm*. J Invest Dermatol 2018;138:1529-38.
- ⁹ Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. *Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs*. JAMA 2016;316:2402-10.
- ¹⁰ Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, et al. *Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices*. NPJ Digit Med 2018;1:39.
- ¹¹ Kanagasigam Y, Xiao D, Vignarajan J, et al. *Evaluation of artificial intelligence-based grading of diabetic retinopathy in primary care*. JAMA Netw Open 2018;1:e182665.
- ¹² Strodthoff N, Strodthoff C. *Detecting and interpreting myocardial infarction using fully convolutional neural networks*. Physiol Meas 2019;40:015001.
- ¹³ Rajpurkar P, Hannun AY, Haghighpanahi M, et al. (2017). *Cardiologist-level arrhythmia detection with convolutional neural networks*. arXiv:1707.01836 [cs.CV].
- ¹⁴ Madani A, Arnaout R, Mofrad M, et al. *Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning*. NPJ Digit Med 2018;1:6.
- ¹⁵ Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, et al. *Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice feasibility and diagnostic accuracy*. Circulation 2018;138:1623-35.
- ¹⁶ Barrett PM, Steinhilb SR, Muse ED, et al. *Digitising the mind*. Lancet 2017;389:1877.
- ¹⁷ Eichstaedt JC, Smith RJ, Merchant RM, et al. *Facebook language predicts depression in medical records*. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115:11203-8.
- ¹⁸ Reece AG, Danforth CM. *Instagram photos reveal predictive markers of depression*. EPJ Data Science 2017;6:15.
- ¹⁹ Fitzpatrick KK, Darcy A, Vierhile M. *Delivering cognitive behavior therapy to young adults with symptoms of depression and anxiety using a fully automated conversational agent (Woebot): a randomized controlled trial*. JMIR Ment Health 2017;4:e19.
- ²⁰ Waltz, E. *Pear approval signals FDA readiness for digital treatments*. Nat Biotechnol 2018;36:481-2.
- ²¹ Sim I. *Mobile Devices and Health*. N Engl J Med 2019;381: 956-68.
- ²² Esteban C, Moraza J, Sancho F, et al. *Machine learning for COPD exacerbation prediction*. Eur Respir J 2015;46:0A3282.

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

Terza parte



Gerardo Medea¹, Umberto Valentini²

¹ Responsabile nazionale SIMG Area Metabolismo-Nutrizione, Macroarea della Prevenzione; Giunta Esecutiva Nazionale SIMG, Responsabile nazionale Ricerca; ² Responsabile Unità di Diabetologia, Spedali Civili di Brescia

La prescrizione delle incretine e delle glifozine: indicazioni pratiche per il medico di medicina generale

Tutte le principali linee guida nazionali ²¹ e internazionali ⁷² sono concordi nell'indicare la metformina come farmaco di prima scelta nella terapia del diabete mellito tipo 2 (DM2), in considerazione della sua efficacia in monoterapia, il basso costo e il favorevole profilo di rischio ⁷³.

In monoterapia la metformina riduce i livelli di HbA_{1c} di circa l'1-1,5% ⁷⁴ con un rischio di ipoglicemia quasi assente.

Essa inoltre ha effetti positivi sul peso corporeo e sul metabolismo lipidico ^{75,76}.

Numerose evidenze suggeriscono, inoltre, un effetto protettivo della molecola nei confronti di eventi cardiovascolari (CV) e del rischio di sviluppo di alcune neoplasie ⁷⁷.

La terapia con metformina è in genere ben tollerata. Gli effetti collaterali più frequenti sono i disturbi gastrointestinali (meteorismo, diarrea, dolori addominali) che tuttavia si possono eliminare o ridurre al minimo con una opportuna e lenta titolazione del farmaco in modo da raggiungere la dose massima tollerata da ciascun paziente.

Quando il trattamento con metformina non

garantisce il mantenimento degli obiettivi terapeutici individualizzati, le stesse linee guida raccomandano di aggiungere un secondo farmaco, selezionato in base a diversi criteri. Questo compito (2° step terapeutico del DM2) spetta molto frequentemente al medico di medicina generale (MMG).

Bisogna allora prima tutto fissare il target terapeutico dell'emoglobina glicata, che deve essere il più possibile personalizzato, potendo oscillare (in più o in meno) intorno al valore del 7% (53 mmol/mol), da < 6,5% a 7,5 e fino a 8% in casi selezionati, tenuto conto di molte variabili ben descritte in un algoritmo dell'ADA (2018) ⁷² (Fig. 3): rischio di ipoglicemia, durata della malattia in particolare sopra o sotto i 10 anni, l'aspettativa di vita, il peso della varie comorbidità, la presenza o meno di complicanze CV, l'aspettativa di vita e la motivazione del paziente, le risorse economiche e assistenziali disponibili.

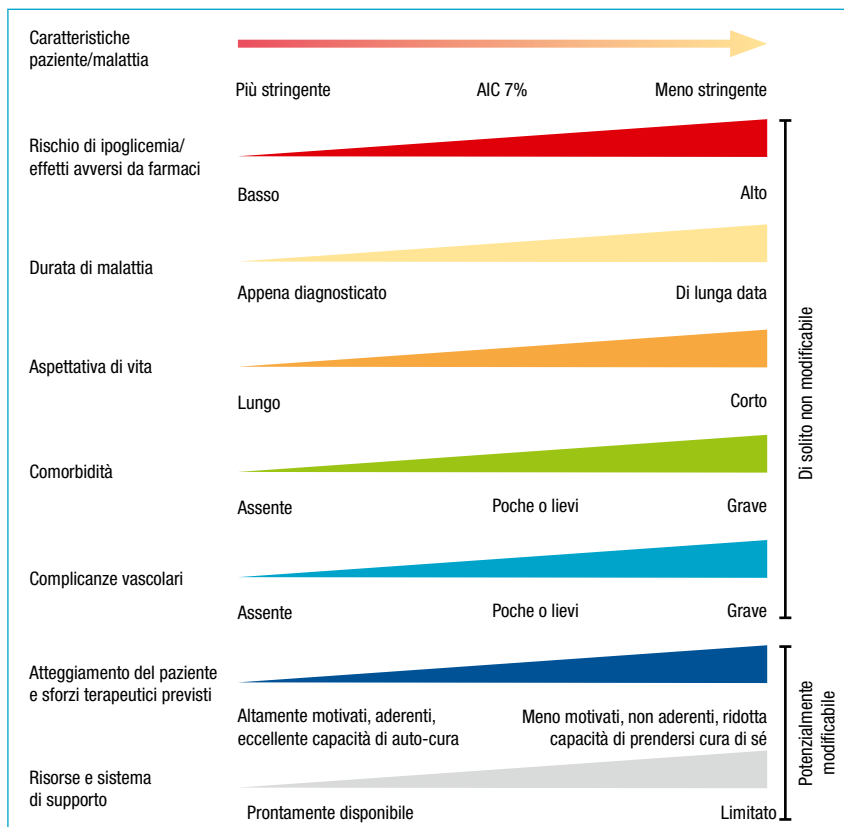
La scelta, dunque del farmaco, tra le molte opzioni disponibili, deve tener conto dell'efficacia nel tempo sulla glicemia e l'emoglobina glicata, di eventuali altri effetti favorevoli (con particolare riferimento a quelli sul rischio cardiovascolare), della tollerabilità soggettiva, della sicurezza e della sostenibilità ²¹.

La scelta deve essere il più possibile perso-

nalizzata e deve considerare, con differenti priorità in base alla situazione clinica del paziente, i seguenti fattori:

- le possibili controindicazioni all'uso di alcuni farmaci [ad es. l'IRC (malattia renale cronica) e le pregresse infezioni genitali per i SGLT2 inibitori (*sodium-glucose cotransporter 2*) o le pancreatiti per le incretine];
- il rischio CV [tenuto conto della neutralità dei DPP-4 (dipeptidil-peptidasi IV) inibitori e degli effetti positivi evidenziati per i GLP-1 RA (*glucagon-like peptide 1 receptor agonist*), le glifozine e il pioglitazone];
- il rischio ipoglicemico (tenuto conto che è esso è bassissimo sia le incretine sia le glifozine);
- il peso corporeo e il BMI (indice di massa corporea) (tenuto conto della neutralità dei DPP-4 inibitori e degli effetti positivi evidenziati dei GLP-1 RA e delle glifozine);
- la necessità di ottenere un maggior effetto sulla glicemia a digiuno o post-prandiale (o su entrambe), tenuto conto che alcuni farmaci sono più efficaci sull'una o sull'altra, come i GLP-1 RA a lunga durata d'azione che agiscono più sulla glicemia a digiuno);

FIGURE 3.

Variabili per la scelta personalizzata del target terapeutico dell'emoglobina glicata ⁷².

- i valori attuali e il target dell'emoglobina glicata;
- i farmaci antidiabetici già in uso, tenuto conto che la metformina può essere associata a qualsiasi altro antidiabetico, inclusa l'insulina, ma in caso di duplice o triplice terapia, non tutte le associazioni sono possibili o rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Tutto ciò premesso, gli Standard di cura italiani per il diabete 2018 ²¹ e concordemente le raccomandazioni ADA-EASD (*American Diabetes Association-Association for the Study of Diabetes*) 2018 ⁷⁸ collocano al 2° step terapeutico, dopo la metformina, le incretine e gli SGLT2 agonisti, insieme al pioglitazone, arretrando le sulfaniluree e le glinidi quale ultima opzione farmacologica nel 3° step e solo in triplice combinazione (Fig. 4; vedi anche Figura 2 da Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for*

the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669-701 - <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/early/2018/09/27/dci18-0033.full.pdf>).

L'algoritmo ADA/EASD prevede specificatamente di scegliere:

- un GLP1 RA o un SGLT2 inibitore se il problema dominante del paziente è l'alto rischio CV;
- un SGLT2 inibitore se il problema dominante è lo scompenso cardiaco;
- un DPP4i o un GLP-1 RA o un SGLT2 inibitore (oltre al pioglitazone) se il problema fondamentale è minimizzare il rischio di ipoglicemia;
- un GLP1 RA a lunga durata d'azione o un SGLT2 inibitore se si vuole minimizzare l'aumento del peso o se ancor meglio si vuole promuovere la perdita dello stesso;
- una sulfanilurea o il pioglitazone se si vogliono minimizzare i costi.

Infine, la raccomandazione generale da tenere presente anche per la scelta del farmaco è che l'uso precoce delle incretine, in parti-

colare dei GLP1 RA, può contribuire a preservare la riserva betacellulare del pancreas.

Le modalità prescrittive e di rimborso SSN delle incretine e delle glifozine con i Piani Terapeutici AIFA: i riflessi nella Medicina Generale

Il regime di distribuzione di questi farmaci ai pazienti può avvenire attraverso due modelli: la distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie, oppure la distribuzione per conto nella quale i farmaci vengono acquistati dall'ASL-Regioni, ma distribuiti al paziente, per loro conto, dalle farmacie territoriali.

In Italia, fin dalla loro entrata in commercio, la rimborsabilità SSN per le incretine e le glifozine è soggetta alla compilazione di un Piano Terapeutico (PT) *web-based* da parte di centri specializzati (diabetologo/endocrinologo/internista/geriatra).

Per il MMG è importante conoscere i criteri (già discussi) per selezionare i pazienti che possono beneficiare dell'uso di questi farmaci, poiché nel caso in cui non si ritenga necessario ricorrere a farmaci alternativi come il pioglitazone (per il 2° step terapeutico) o all'acarbiosio o più raramente a una sulfanilurea/glinide (nel 3° step terapeutico), è necessario l'invio allo specialista con la proposta di prescrizione di una incretina/glifozina.

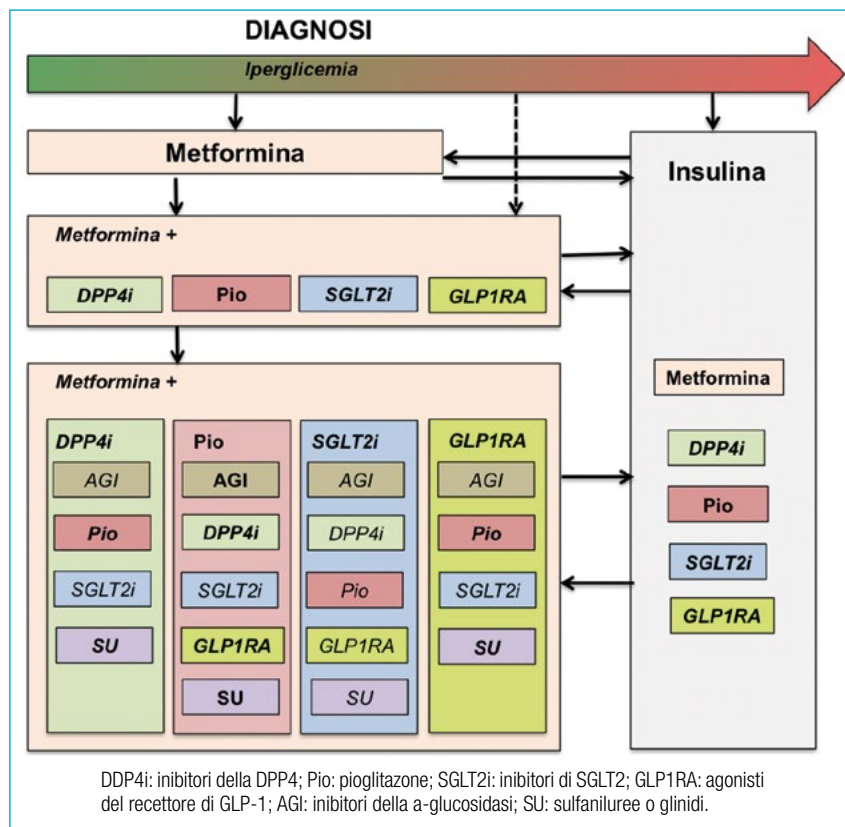
A tal proposito è importante anche conoscere le limitazioni prescrittive (contenute nei PT AIFA) cui è soggetto lo Specialista e che sono di due tipi: di tipo clinico e di rispetto delle varie combinazioni tra antidiabetici rimborsabili.

Per i DPP-4 inibitori l'ultimo PT AIFA è del 14-3-2018 (durata 6 mesi) (www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-pt-incretine-14032018 (ultimo accesso 26 aprile 2019); le condizioni per la 1ª prescrizione sono (devono essere tutte presenti):

- un'emoglobina glicata tra 7,5% (58 mmol/mol) e 8,5% (69 mmol/mol), nonostante una adeguata e documentata modifica dello stile di vita. Il limite può essere spostato al 9% (75 mmol/mol) nel caso di pazienti fragili;
- un rischio di ipoglicemie severe (cioè non gestibili in maniera autonoma dal paziente).

FIGURE 4.

Algoritmo terapeutico del DM2 dagli Standard di cura italiani 2018 (AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>)²¹.



Due aspetti importanti per il rinnovo del PT in questione sono che per il "rinnovo" si deve considerare solo il limite della glicata $\leq 8,5\%$, e che dopo i primi 6 mesi il PT può essere rinnovato automaticamente (previo controllo della glicata) da parte del MMG (determina AIFA 1439 del 26/10/2016).

Circa le combinazioni tra DPP-4 inibitori e altri antidiabetici le regole sono:

- la prescrizione in monoterapia è permessa solo per sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin nei pazienti con IRC moderata severa e con limite della glicata $\geq 7\%$ (53 mmol/mol);
- In duplice terapia la combinazione di 1ª scelta è quella con la metformina (l'associazione con pioglitazone o una sulfanilurea è possibile solo se la prima è controindicata o non tollerata);
- la combinazione con insulina è possibile solo quella basale;
- per le altre possibili combinazioni (tripli-

ce terapia) vedere la Tabella IV (Rivista SIMG 2109;26(2):45-51, Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2 ... - Prima parte).

Il 31 luglio 2018 è stato pubblicato il nuovo PT per i GLP-1 RA (durata 12 mesi) (www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/07/31/176/sg/pdf, ultimo accesso 24 aprile 2019). In esso si è tenuto conto delle ultime evidenze sulla sicurezza CV di questi farmaci. Dopo il fallimento terapeutico della precedente linea terapeutica, anche dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita, le regole prescrittive sono (tutte soddisfatte):

- emoglobina glicata $\geq 7\%$ (53 mmol/mol) in pazienti senza un pregresso evento CV;
- nessun limite per l'emoglobina glicata nei soggetti con pregressi eventi CV o ad alto rischio CV (vale a dire $\geq 20\%$ calcolato con le carte ISS Cuore) (www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp);

- in aggiunta ai precedenti criteri, rischio aumentato di ipoglicemie severe.

In questo caso il compito del MMG è verificare dopo i primi 6 mesi i valori della emoglobina glicata, perché se essa non rientrasse tra quelli indicati o fosse subentrata una controindicazione o un'intolleranza, il paziente deve essere rimandato allo specialista per una rivalutazione della terapia. Circa le combinazioni tra GLP-1 RA e altri antidiabetici, la prescrizione in monoterapia non è permessa, mentre per tutti questi farmaci è autorizzata la combinazione con metformina, pioglitazone o sulfanilurea. La combinazione con insulina è possibile solo con quella basale e solo per lixisenatide, liraglutide e dulaglutide. Per le altre possibili combinazioni (in triplice) vedere la Tabella VI (Rivista SIMG 2109;26(3):28-31, Up-to-date nella terapia del diabete tipo 2 ... - Seconda parte) e il PT al link sopra riportato.

L'ultimo PT per i SGLT2 inibitori è stato pubblicato il 10 maggio 2016 (www.cfavec.it/content/download/40068/880000/file/PT%20AIFA%20SGLT2%20maggio%202016.pdf, ultimo accesso 24 aprile 2019) (durata 6 mesi). In questo caso AIFA raccomanda solo di rispettare il criterio del fallimento terapeutico del regime terapeutico precedente anche dopo opportuna modifica dello stile di vita e di selezionare i pazienti che per le loro caratteristiche cliniche, possano trarne i maggiori benefici da questi farmaci considerando la loro potenza terapeutica (% di riduzione dell'emoglobina glicata intorno a 0,5-1%), la ridotta incidenza di ipoglicemie, la possibilità di mono-somministrazione giornaliera e il moderato effetto sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa. Circa le combinazioni tra gliofzine e altri antidiabetici, la prescrizione in monoterapia è permessa se la metformina è controindicata o non tollerata, e in duplice terapia solo in associazione alla metformina e l'insulina (con o senza metformina) (Tab. VII).

I PT per i farmaci innovativi del diabete e le criticità per la Medicina Generale italiana

La prevalenza del DM2 è in costante aumento anche in Italia. I dati dell'istituto di ricerca Health Search indicano attualmente una prevalenza nella popolazione

oltre i 14 anni intorno al 7,6% (con ampia variabilità regionale, in quanto nel Sud d'Italia si arriva a prevalenze fino al 10-11%). Ogni MMG (con 1500 assistiti) può avere in carico fino a 140-150 pazienti diabetici di differenti livelli di complessità clinica e di intensità di cure.

D'altra parte il MMG è fortemente coinvolto nella gestione delle persone con DM2, dalla prevenzione primaria, alla diagnosi secondaria (in pratica totalmente in carico ai medici di famiglia), fino alla presa in carico dei pazienti durante il follow-up della malattia. Ciò nonostante, il compito è reso particolarmente complicato dai carichi di lavoro, dai rapidi mutamenti delle conoscenze scientifiche, dai rapporti coi centri diabetologici di riferimento, dall'ampia disponibilità di farmaci antidiabetici molti dei quali sono di recente introduzione e sul cui utilizzo nella pratica clinica i MMG sono poco informati e aggiornati. Rispetto a questo ultimo problema bisogna infatti ricordare che tutti i farmaci innovativi per la terapia del DM2 non sono prescrivibili dal MMG, ma solo previo Piano terapeutico redatto dallo specialista pur essendo in commercio per alcuni di essi già da più di 10 anni e quasi in scadenza di brevetto. Anche se la successiva responsabilità prescrittiva e gestionale (efficacia terapeutica, effetti collaterali, controindicazioni, interazioni con altre terapie) restano totalmente in carico al medico di famiglia.

Solo per una categoria di farmaci (gli DPP4 inibitori) è data la possibilità al medico curante di prolungare automaticamente il PT se il paziente al momento della scadenza è in buon compenso metabolico.

Ciò priva/limita la podestà prescrittiva dei MMG con altri importati e sgradevoli effetti collaterali⁷⁹, ma in particolare la scarsa conoscenza e padronanza d'uso di questi farmaci specie circa la sicurezza, amplificando il già noto fenomeno dell'inerzia terapeutica e del ritardato accesso alle cure da parte di pazienti che se ne potrebbero giovare soprattutto dal punto di vista del rischio CV. Pertanto, pur rimanendo molto alto l'interesse culturale e scientifico per la materia, alcune competenze e conoscenze del medico di famiglia in ambito diabetologico si sono ridotte. È necessaria perciò una

forte azione di recupero sia per quanto già esplicitato nel razionale (*burden of disease* e complessità della patologia), sia per evitare che la professione sia colta impreparata allorché i PT saranno inevitabilmente eliminati e l'onere prescrittivo ritornerà "improvvisamente" in gran parte tra i compiti della Medicina Generale.

È necessario allora mettere in campo iniziative formative e soluzioni organizzative sfruttando la presenza capillare della SIMG sul territorio, i numerosi recenti nuovi ingressi nella professione causa il crescente numero di pensionamenti dei vecchi MMG e l'utile e strategico supporto dei cosiddetti GPwSIs, *General Practitioners with Special Interests* in Diabetologia e Problemi Metabolici.

Si tratta di MMG da integrare nell'organizzazione delle cure primarie, per iniziare un percorso verso la media intensità di cura⁸⁰. Essi hanno un ruolo di interfaccia, di cerniera evoluta con la medicina specialistica, già presente in altri paesi europei. Il GPwSIs è "un professionista che integra il suo ruolo di generalista offrendo un ulteriore servizio di alta qualità per soddisfare le esigenze dei pazienti". Egli "lavora principalmente nella comunità e fornisce un servizio clinico al di là della portata del suo 'normale ruolo professionale di base, erogando servizi avanzati che non sono normalmente eseguiti dai suoi colleghi'".

Le conoscenze e le competenze (nella specifica materia) di un GPwSIs non corrispondono dunque a quelle ritenute "indispensabili" per la comune pratica clinica di un MMG, ma non sono neppure così avanzate e profonde da eguagliare quelle di uno Specialista. Rispetto al quale, il GPwSIs non intende sostituirsi o sovrapporsi. La preconditione affinché egli possa svolgere con competenza il suo ruolo è che possieda competenze e abilità tali da erogare determinati servizi senza una diretta supervisione da parte di un esperto della specifica materia.

I medici così formati potrebbero mettere a frutto la loro competenza nell'ambito delle UCCP e AFT o più genericamente dei gruppi di MMG supportando i colleghi nella gestione di casi di media complessità (ma ancora di competenza della medicina di famiglia così evitando o riducendo le con-

sulenze specialistiche), favorire la diffusione di conoscenze nelle rispettive materie tra i MMG attraverso la formazione, organizzare e coordinare ricerche cliniche ed epidemiologiche o iniziative locali di audit e infine aiutare i medici a raggiungere un buon livello di organizzazione dell'ambulatorio.

I compiti dei medici con speciale interesse in diabetologia sono:

- fornire consulenza ai colleghi (tra pari) su specifici problemi clinici di diagnostica differenziale, di valutazione del rischio CV, ma soprattutto in ambito terapeutico (in particolare sui nuovi antidiabetici e sulla gestione della terapia insulinica);
- attuare iniziative di Formazione tra pari sui vari aspetti della gestione del paziente diabetico tipo 2 in Medicina Generale;
- attuare iniziative di audit locale, anche con strumenti informatici dedicati, identificando indicatori e standard e aiutando i colleghi a migliorare le loro performance in ambito diabetologico e del rischio CV;
- progettare, organizzare e gestire piccole ricerche clinico/epidemiologiche per migliorare le conoscenze e stimolare la curiosità sul tema metabolismo e diabete;
- fornire utili consigli ai MMG per una adeguata organizzazione dell'ambulatorio medico al fine di una efficiente gestione dei pazienti diabetici e più in generale della cronicità.

La scuola di alta formazione della SIMG sta organizzando dei corsi per preparare e certificare queste nuove figure professionali.

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 e Grunenthal.

Bibliografia

⁷⁹ Medea G. *Piani Terapeutici e malattie croniche territoriali: una storia infinita*. Rivista SIMG 2019;26:7-9.

⁸⁰ Medea G, Cricelli C. *Nuove forme organizzative della Medicina Generale e "medici con speciali interessi"*. MeDia 2014;14:201-4.

Rischi e predittori clinici di cirrosi e carcinoma epatocellulare negli adulti con diagnosi di NAFLD: uno studio real-world su 18 milioni di pazienti di quattro paesi Europei.

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

2

Vaccino antinfluenzale adiuvato vs. non adiuvato e rischio di ospedalizzazione per polmonite e eventi cerebro/cardiovascolari negli anziani.

Francesco Lapi, Ettore Marconi, Monica Simonetti, Vincenzo Baldo, Alessandro Rossi, Aurelio Sessa e Claudio Cricelli.....

4

Collaborazioni e Progetti Internazionali/Nazionali.....

6

Health Search Dashboard e Comunicazioni.....

7

RICERCA INTERNAZIONALE

Rischi e predittori clinici di cirrosi e carcinoma epatocellulare negli adulti con diagnosi di NAFLD: uno studio real-world su 18 milioni di pazienti di quattro paesi Europei.

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD, Non Alcoholic Fatty Liver Disease), è la causa più comune di danno epatico a livello globale. NAFLD rappresenta un ampio spettro di patologie che includono la semplice steatosi, steatoepatite non alcolica (NASH, Non Alcoholic Steato-Hepatitis) e fibrosi.

continua a pag. 2

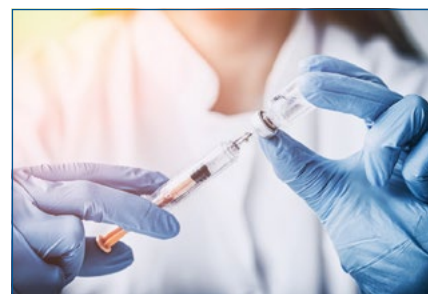


RICERCA INTERNAZIONALE

Vaccino antinfluenzale adiuvato vs. non adiuvato e rischio di ospedalizzazione per polmonite e eventi cerebro/cardiovascolari negli anziani.

L'influenza stagionale è caratterizzata, ogni anno, da un forte impatto a livello sociale. **Un recente studio ha evidenziato come l'influenza sia associata al più alto numero di anni di vita persi e di disabilità tra tutte le patologie infettive.** In particolare, i soggetti anziani sono quelli che maggiormente risentono delle complicanze relative a tale infezione, come polmoniti, ma anche ictus o infarto del miocardio.

continua a pag. 4



CONTATTI

HEALTH SEARCH (SIMG)

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

IQVIA (Contact Center) Assistenza Tecnica

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

Rischi e predittori clinici di cirrosi e carcinoma epatocellulare negli adulti con diagnosi di NAFLD: uno studio real-world su 18 milioni di pazienti di quattro paesi Europei.

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

Tratto da: **BMC Medicine**

Sito web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526616/>

Il contesto

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD, Non Alcoholic Fatty Liver Disease), è la causa più comune di danno epatico a livello globale. NAFLD rappresenta un ampio spettro di patologie che includono la semplice steatosi, steatoepatite non alcolica (NASH, Non Alcoholic Steato-Hepatitis) e fibrosi.

Ad oggi, sta aumentando il numero di persone che presentano complicazioni allo stadio terminale della NASH, in particolare cirrosi scompensata e carcinoma epatocellulare (CEC). Questo le ha conferito il primato come principale indicazione al trapianto di fegato.

È comunque da sottolineare che nella maggior parte dei casi la NAFLD è una condizione benigna, senza una progressione ed un aggravamento della patologia.

Una sfida clinica estremamente importante è quella di riuscire ad identificare quei pazienti che sono ad alto rischio di progressione della malattia. Questo permetterebbe di dirigere gli specifici interventi sanitari verso i soggetti che maggiormente ne otterrebbero benefici.

Tuttavia, le evidenze disponibili riguardo l'epidemiologia della NAFLD e della sua progressione sono ad oggi molto limitate. Ciò che emerge da tali studi è che i pazienti con una comprovata malattia in stato

avanzato (ad esempio con fibrosi) sono a maggior rischio di progredire ulteriormente verso carcinoma epatocellulare e cirrosi scompensata, anche se tali assunzioni potrebbero derivare da evidenze non così forti o basarsi su popolazioni non rappresentative. In tal senso, i pazienti non reclutati in tali studi, ma presenti in un contesto di normale pratica clinica sono spesso diversi tra loro; hanno comorbidità e politerapie o semplicemente non potendo



far parte di studi spesso così lunghi, non saranno quindi rappresentati in nessuna evidenza.

Diversamente, l'utilizzo di dati derivanti dalla Medicina Generale potrebbe garantire, data la sua strutturazione, una rappresentatività di tali popolazioni.

Allo scopo di ottenere informazioni sullo spettro di malattie legate alla NAFLD, sono stati estratti i dati da

quattro grandi database europei di Medicina Generale, e da questi, identificati i pazienti con una diagnosi di NAFLD o di NASH. L'obiettivo dello studio è stato quello di stimare il rischio per i pazienti con diagnosi di NAFLD o NASH di una nuova diagnosi di cirrosi e carcinoma epatocellulare e riuscire ad identificarne i principali fattori predittivi.

Lo studio

Per rispondere a tali quesiti, sono stati utilizzati quattro database di Medicina Generale derivanti da quattro differenti Paesi Europei; in particolare Italia, Olanda, Spagna e Regno Unito.

L'Italia ha partecipato a questo studio mettendo a disposizione le analisi condotte sul database Health Search IMS Health Longitudinal Patients Database (HSD), che raccoglie le informazioni di circa 800 Medici di Medicina Generale italiani.

Dato che i database selezionati non utilizzavano le stesse codifiche, è stato necessario armonizzare le fonti dati; procedura già attuata in uno studio precedente sulla stessa patologia. Tale processo ha permesso di identificare e studiare una popolazione di oltre 18 milioni di pazienti, tra i quali sono stati identificati 136.703 assistiti con una diagnosi di NAFLD e NASH.

Nella fase iniziale dello studio le

diagnosi di NAFLD e NASH sono state combinate, cioè sono state considerate come un'unica patologia.

Questo ha consentito anche di limare alcune differenze tra i database dovute ad alcune caratteristiche dei pazienti come l'età, il BMI e la proporzione di pazienti con diabete. Tuttavia, come aspettato, i pazienti affetti da NAFLD e NASH sono risultati più obesi e maggiormente affetti da diabete ed ipertensione.

Analizzando la popolazione con NAFLD e NASH è emersa una incidenza di diagnosi di cirrosi pari a 0,76 per 1000 persone-anno, e del 0,3 per 1000 persone-anno per quando riguarda il carcinoma epatocellulare.

Quello che si evidenzia nello studio è che i pazienti con NAFLD e NASH presentavano un rischio nettamente maggiore di ricevere una nuova diagnosi di cirrosi e di carcinoma epatocellulare, rispetto ai pazienti privi di tali patologie.

Inoltre, il rischio nei pazienti con NAFLD e NASH non mostrava differenze anche categorizzando i pazienti sulla base della presenza o meno di obesità, diabete, ipertensione, abitudine al fumo o sulla base del sesso e dell'età.

Successivamente lo studio si è focalizzato sul possibile ruolo predittivo dello score Fib-4. Questo si basa sulla combinazione di varie variabili, dalle quali si ottiene un punteggio (score) che permette di escludere, con una buona affidabilità, il danno epatico, e di individuare chi invece dovrebbe essere indirizzato verso uno specialista a causa di un possibile danno.

Dalla coorte iniziale con una diagnosi di NAFLD e NASH è stato possibile calcolare il Fib-4 solo in 63.971 pazienti. Lo studio ha messo in evidenza come l'incidenza di una nuova diagnosi di cirrosi fosse significativamente più alta per i pazienti ad alto rischio sulla base dello score Fib-4, rispetto alla categoria a basso rischio. Un risultato simile, seppur maggiormente contenuto, è stato evidenziato anche confrontando i pazienti con un livello

di rischio intermedio rispetto a quelli a basso di rischio sulla base dello score Fib-4.

La stessa analisi è stata effettuata anche per valutare se il livello di danno epatico sulla base del punteggio emerso dallo score Fib-4, fosse associato all'insorgenza di carcinoma epatocellulare.

Come per la precedente analisi, **l'incidenza di carcinoma epatocellulare è risultata maggiormente associata nei pazienti con un livello di rischio intermedio ed alto stimato con lo score Fib-4, rispetto ad i pazienti a rischio basso.**

Poiché i pazienti con codici associati a NAFLD e NASH erano stati considerati alla stregua di un'unica patologia; i ricercatori hanno quindi cercato di quantificare il rischio di cirrosi e di carcinoma epatocellulare associato alle singole diagnosi.

Nel sottogruppo di pazienti con una diagnosi codificata di NASH, l'incidenza esiti epatici (cirrosi o carcinoma) risultava maggiore rispetto a quelli con NAFLD; 3,25 per 1000 persone-anno (IC 95% 2,41-4,10) per cirrosi e 1,16 per 1000 anni-persona (95% CI 0,67-1,65) per il carcinoma epatocellulare.

Infine, un elemento di notevole interesse emerso dallo studio, è stata l'elevata associazione emersa tra la presenza di diabete e la futura insorgenza di danno epatico nei pazienti con NAFLD e NASH. Tale comorbosità è risultata il predittore maggiormente associato alle diagnosi sia di carcinoma che di cirrosi.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio ha messo in luce la rilevanza scientifica del database Health Search, il quale viene frequentemente utilizzato per condurre analisi real world di grande impatto come quello appena descritto. I dati presenti in Health Search insieme ad altri database europei, hanno permesso di identificare quelli che sono i possibili rischi ed i possibili predittori di danno

epatocellulare nei pazienti affetti da NAFLD e NASH. Difatti, solo attraverso dati clinici oggettivi (spese sanitarie effettive, diagnosi delle malattie croniche, risultati dei test, prescrizioni di farmaci, test diagnostici ambulatoriali, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri) e di buona qualità raccolti per un ampio campione della popolazione, è possibile andare ad analizzare e condurre tali tipologie di studi.

Tuttavia, il numero di pazienti affetti da NAFLD e NASH è risultato inferiore rispetto alle evidenze in letterature, riflettendo una limitata consapevolezza nei riguardi di tali patologie.

Tutto ciò si traduce nella necessità di stabilire nuove strategie allo scopo di migliorare lo stato di salute di tali pazienti ed i relativi impatti sul sistema sanitario. Appare evidente che tali obiettivi non possono essere raggiunti fornendo le cure adeguate solamente ai soggetti che ad oggi hanno una diagnosi ben stabilita.

In conclusione, questo studio conferma l'utilità e l'unicità del database Health Search, quale strumento di estremo interesse sia per la ricerca, sia per il miglioramento della pratica clinica. Difatti, solo grazie ai dati del mondo reale ed in particolare delle Medicina Generale è stato possibile far emergere questi aspetti.

Vaccino antinfluenzale adiuvato vs. non adiuvato e rischio di ospedalizzazione per polmonite e eventi cerebro/cardiovascolari negli anziani.

Francesco Lapi, Ettore Marconi, Monica Simonetti, Vincenzo Baldo, Alessandro Rossi, Aurelio Sessa e Claudio Cricelli.

Tratto da: **Expert Review of Vaccines**

Sito web: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2019.1622418>

Il contesto

L'influenza stagionale è caratterizzata, ogni anno, da un forte impatto a livello sociale. Un recente studio ha evidenziato come l'influenza sia associata al più alto numero di anni di vita persi e di disabilità tra tutte le patologie infettive. In particolare, i soggetti anziani sono quelli che maggiormente risentono delle complicanze relative a tale infezione, come polmoniti, ma anche ictus o infarto del miocardio. Tutti eventi che portano ad ospedalizzazione ed anche alla morte.

La vaccinazione antinfluenzale annuale è uno strumento in grado di ridurre fortemente l'impatto causato da tale malattia. Per tali ragioni, viene raccomandata sia a livello Europeo che negli Stati Uniti.

Tuttavia, i vaccini tradizionali sono associati ad una efficacia ed una immunogenicità al di sotto del livello ottimale. Questo è determinato del cosiddetto fenomeno dell'immunosenescenza, cioè un fenomeno legato al progressivo deterioramento del sistema immunitario ed una conseguente riduzione sia nella capacità di rispondere agli antigeni e che nello sviluppo di una memoria immunitaria a lungo termine.

Per ovviare a queste problematiche, è stato sviluppato il vaccino trivalente adiuvato (MF59-TIV). L'Italia è stata il primo paese ad avvalersi di tale vaccino, che ad oggi è il più usato nella

popolazione anziana.

Numerose evidenze presenti in letteratura hanno messo in luce la maggiore efficacia del vaccino adiuvato così come un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità rispetto al non adiuvato. Per tali ragioni, per la stagione influenzale 2018/2019 è stato raccomandato in Gran Bretagna nella popolazione con età superiore o uguale a 65 anni.

Anche in Italia, il Ministero della Salute ha raccomandato l'utilizzo di tale vaccino,



estendendo però l'età dei soggetti da vaccinare a 75 anni. Tuttavia, ad oggi permane un certo livello di incertezza sulla superiorità della forma adiuvata, data dal fatto che i precedenti studi sono ormai datati, condotti su un numero limitato di stagioni influenzali e su campioni locali ed eterogenei.

I dati provenienti dalla Medicina Generale, data la loro strutturazione, la rappresentatività della popolazione italiana e la disponibilità di informazioni su numerose stagioni influenzali avrebbero garantito di colmare tale mancanza di evidenze.

Lo studio

Per rispondere a tali quesiti, la SIMG, ha condotto una analisi volta a valutare l'efficacia, all'interno di 15 stagioni influenzali consecutive, del vaccino trivalente adiuvato (MF59-TIV) rispetto al trivalente (TIV) in termini di rischio di ospedalizzazioni per complicanze, quali polmoniti ed eventi cerebro e cardiovascolari, potenzialmente legate all'influenza.

Il database Health Search (HS) è stato analizzato nel periodo compreso tra le campagne vaccinali condotte a partire dal 2002 fino al 2016. Tramite il sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza (InfluNet) è stato possibile definire i periodi epidemici all'interno di ogni stagione influenzale. Considerando le 15 stagioni analizzate sono stati identificati 43.000 pazienti anziani alla prima vaccinazione antinfluenzale considerando tutta la loro storia clinica. Di questi 28.454 erano stati vaccinati con il vaccino trivalente adiuvato, i restanti 14.546 con il trivalente. Questo ha evidenziato un uso preferenziale del vaccino adiuvato rispetto al non-adiuvato.

A partire da questi pazienti sono stati

evidenziati 106 casi di ospedalizzazione tra polmonite ed eventi cerebro e cardiovascolare, in particolare stroke ed infarto del miocardio.

Da i risultati della prima analisi, emergeva come il vaccino trivalente adiuvato fosse associato ad una notevole riduzione nel rischio di ospedalizzazioni dovute a complicanze dell'infezione (39%) rispetto al trivalente. **Tali risultati sono comparabili a quelli dei precedenti studi basati sia sulla prevenzione delle ospedalizzazioni per complicanze, così come sulle sindromi simil-influenzale e sulla valutazione dell'efficacia tramite conferme laboratoristiche.**

Un interessante risultato è stato ottenuto considerando, limitatamente all'ultima stagione influenzale, anche quei pazienti che avevano ricevuto una vaccinazione nelle stagioni influenzali precedenti. **Anche in questo caso, a conferma della superiorità del vaccino trivalente adiuvato, quest'ultimo era associato ad una forte riduzione nel rischio di ospedalizzazioni per gli eventi in studio rispetto al vaccino trivalente non adiuvato. Questi risultati permetterebbero anche di smentire il possibile effetto negativo in termini di riduzione dell'efficacia vaccinale causato dalle vaccinazioni ripetute da una stagione a l'altra.**

Un'ultima analisi è stata condotta, allo scopo di escludere quei pazienti che avevano già avuto un evento cerebro o cardiovascolare nella loro intera storia clinica e quindi influire sulla reale valutazione di efficacia del vaccino. Anche in questo caso, il vaccino trivalente adiuvato mostrava una notevole riduzione del rischio rispetto al precedente vaccino. **I risultati di questo studio mettono in luce l'importanza della profilassi vaccinale soprattutto nei pazienti anziani, e confermano le raccomandazioni sull'uso del vaccino trivalente adiuvato rispetto al trivalente non adiuvato, come espresso sia dallo stato italiano che britannico. Tuttavia, la copertura vaccinale nel nostro paese risulta comunque ancora molto bassa;**

solo il 53% della popolazione a cui è raccomandato era stata vaccinata nella stagione influenzale 2017/2018, rispetto ad una soglia target di copertura del 75%. Tutto ciò mette in evidenza la necessità di ulteriori sforzi da compiere nel far comprendere l'importanza di tali vaccinazioni.

Il contributo di Health Search alla ricerca medico-scientifica

Lo studio ha messo in luce la rilevanza scientifica del database Health Search, il quale viene frequentemente utilizzato per condurre analisi real world di grande impatto come quello appena descritto. I dati presenti in Health Search, hanno permesso di identificare la superiorità del vaccino antinfluenzale adiuvato rispetto al non adiuvato nel prevenire complicanze estreme gravi per il paziente anziano. Difatti, solo attraverso dati clinici oggettivi (spese sanitarie effettive, diagnosi delle malattie croniche, risultati dei test, prescrizioni di farmaci, test diagnostici ambulatoriali, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri) e di buona qualità raccolti per un ampio campione della popolazione, è possibile andare ad analizzare e condurre tali tipologie di studi.

In conclusione, **questo studio conferma l'utilità e l'unicità del database Health Search, quale strumento di estremo interesse sia per la ricerca, sia per il miglioramento della pratica clinica. Difatti, solo grazie ai dati del mondo reale ed in particolare delle Medicina Generale è stato possibile ricavare tali risultati ed evidenze, ad oggi ancora non così chiari.**

A confermare la qualità del database e dei dati raccolti dei Medici di Medicina Generale, la citazione di questo lavoro scientifico nel report ufficiale sulla prevenzione e controllo dell'influenza vaccinale, redatto dal Centers for Disease Control and Prevention del Department of Health and Human Services Americano.

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"

genomedics

Millennium

REALIZZATO SU SPECIFICHE PROFESSIONALI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Influenza: prevenzione, trattamento e ruolo dell'automedicazione

Fabrizio Ernesto Pregliasco

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano

L'influenza rientra nel grande capitolo delle infezioni respiratorie acute (IRA). Questa lunga serie di affezioni sono ancora oggi una delle maggiori cause di morbosità e di mortalità in tutto il mondo. Si stima che un quarto delle visite di un medico di famiglia siano dovute a queste cause: raffreddore, faringite, laringite, tracheite, influenza, bronchite e polmonite. Un'indagine dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in 88 paesi di diversi continenti ha evidenziato che dopo i 55 anni le malattie respiratorie acute rappresentano mediamente il 13% delle cause di morte ¹.

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

Le IRA rappresentano una quota numericamente importante delle patologie che colpiscono ogni anno la popolazione generale. La loro incidenza per persona, secondo uno studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti, sarebbe attorno a 2,5 episodi all'anno. Se poi consideriamo le infezioni delle alte vie respiratorie si calcola che, da sole, possano rappresentare il 25% circa delle visite ambulatoriali di un medico di medicina generale (MMG). Da un punto di vista strettamente eziologico, considerata anche la scarsa sensibilità dei sistemi diagnostici disponibili, non possiamo stabilire quale e quanta parte di IRA sia dovuta ad agenti infettivi. Alcune stime ci forniscono indicazioni che attestano attorno al 70% la quota di IRA provocate da virus e all'8% quella dovuta a batteri.

Nell'ambito dell'eziologia virale secondo questi stessi dati *Rhinovirus* e *Coronavirus* da soli sarebbero responsabili del 48% di tutte le IRA. Sono peraltro considerati asso-

ciati alle IRA i tre virus influenzali, A, B e C, i 4 virus parainfluenzali, il virus respiratorio sinciziale, i 51 adenovirus e i 73 enterovirus ¹. In ambito batteriologico la percentuale di IRA provocate da agenti batterici oscilla dal 5 al 10%, e gli agenti patogeni più frequentemente in causa sono: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Clamidia pneumoniae* ¹.

A livello globale, l'influenza stagionale ha un impatto sanitario, sociale ed economico drammatico; secondo le stime dell'OMS,

ogni anno nel mondo la malattia colpisce in forma grave circa 3-5 milioni di persone, causando circa 250-500 mila morti ¹ (Fig. 1). Nel nostro Paese l'influenza causa circa 10 mila morti l'anno (mortalità per tutte le cause) ² e il costo totale di una stagione influenzale si aggira attorno a 1,4 miliardi di euro ³.

L'epidemiologia dell'influenza è legata all'età: ad esempio, l'incidenza della sindrome simil-influenzale generalmente diminuisce con l'età, i bambini piccoli risultano infatti maggiormente colpiti ³. D'altra parte, la mortalità più alta si regi-

FIGURA 1.

Complicanze associate all'influenza ⁴⁻⁹.

Influenza può causare l'insorgenza di:	Influenza può causare la riacutizzazione di:
ICTUS L'aumento di 3 volte dell'attività del virus è associato a un incremento dell'incidenza dell'ictus del 6%	BPCO I virus respiratori (in primis, quello dell'influenza) sono associati con 40-60% di tutte le riacutizzazioni di BPCO
POLMONITE Complicanze più frequenti: polmonite primaria, polmonite secondaria da sovrinfezione batterica, polmonite nell'ospite immunocompromesso	ASMA Il virus influenzale può aggravare ulteriormente l'infiammazione delle vie respiratorie, innescando attacchi d'asma e aggravando i sintomi
INFARTO Associazione statisticamente significativa tra la sindrome simil-influenzale e l'infarto miocardico acuto (Odds ratio: 1,2-3,7)	CARDIPATIE L'infiammazione associata all'influenza può causare la destabilizzazione delle placche aterosclerotiche, inducendo la sindrome coronarica acuta

stra tra gli anziani: è stato calcolato che l'80-90% di tutte le morti correlate con l'influenza si riscontra tra gli ultrasessantacinquenni. Analogamente, il 50-70% di tutti i ricoveri ospedalieri associati all'influenza si verifica in questa fascia d'età¹⁰. Infatti, l'età avanzata è un fattore di rischio per l'influenza per sé, anche in assenza delle patologie croniche concomitanti. A dimostrazione di ciò, Mertz et al.¹¹ hanno documentato che gli ultrasessantacinquenni colpiti dall'influenza hanno un rischio 4,7 volte maggiore di essere ospedalizzati e 3 volte maggiore di morire per qualsiasi causa rispetto agli adulti di età < 65 anni¹¹. La maggiore vulnerabilità della popolazione anziana è legata a un deperimento progressivo delle funzioni del sistema immunitario, noto come immunosenescenza. Il rischio aumenta ulteriormente negli anziani con patologie croniche concomitanti che rappresentano una notevole fetta di popolazione; in Italia oltre il 30% e il 50% dei soggetti di età rispettivamente 65-69 e > 74 anni soffre di almeno una patologia cronica grave.

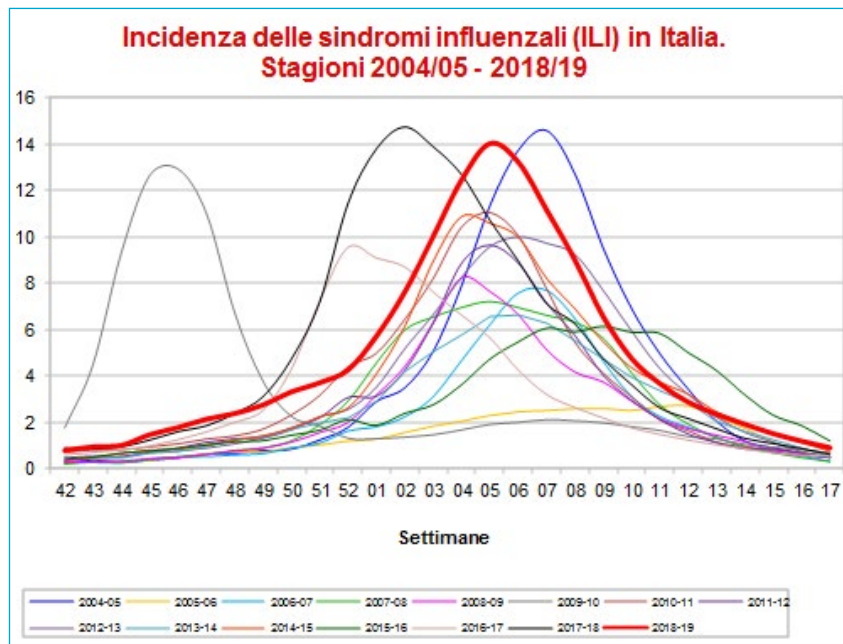
Un altro aspetto interessante riguarda la distribuzione dei ceppi del virus influenzale in diverse fasce di età. Sebbene sia il virus A che quello B co-circolino, essi non sono distribuiti in maniera uniforme tra le singole classi di età. È stato dimostrato che in Italia¹² durante 11 stagioni influenzali (2002-2012), rispetto al virus A, i ceppi appartenenti al tipo B sono stati isolati da persone più giovani, soprattutto quelli di età tra 5 e 17 anni. Infatti, tra gli anziani i ceppi B sono stati isolati solo nel 5% dei casi circa, mentre tra i bambini e adolescenti di età 5-17 anni tale proporzione saliva al 19,2%¹².

Clinica

L'influenza, che rappresenta la parte più rilevante delle IRA, è una malattia infettiva di tipo virale, il suo periodo di incubazione è molto breve (24-48 ore), la sua propagazione è rapidissima e il contagio avviene tramite le secrezioni rinofaringee. Il picco in genere è atteso tra la fine di gennaio e i primi di febbraio, periodo in cui il virus sembra avere maggiori possibilità di diffusione. Ogni anno con un numero di casi in Italia variabile dai 5 a 9 milioni in funzione delle variazioni dei virus e delle condizioni mete-

FIGURA 2.

Andamento delle stagioni influenzali (da: www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews#epi; Rapporto Epidemiologico InInflNet, Rapporto N. 27 del 11 giugno 2019).



reologiche più o meno favorevoli (Fig. 2). Sebbene ogni anno le caratteristiche antigeniche dei virus circolanti variano, i sintomi che contraddistinguono l'influenza sono sempre gli stessi e perciò facilmente riconoscibili: febbre, dolori articolari diffusi, disturbi respiratori (tosse, mal di gola, raffreddore) e, talvolta, gastroenteriti. Si parla di influenza vera e propria quando i tre sintomi si presentano insieme, diversamente siamo di fronte a quelle infezioni respiratorie dovute ad altri virus respiratori, di gran lunga più frequenti e presenti durante tutto il periodo invernale mentre l'epidemia influenzale vera e propria si concentra in quattro/sei settimane. La vera influenza si differenzia da tutte le restanti forme respiratorie per l'insorgenza brusca della febbre oltre il 38°C e la presenza contemporanea di almeno un sintomo generale quale stanchezza e dolori articolari e almeno un sintomo respiratorio quale tosse e naso chiuso. Ci sono 262 tipi di virus che possono determinare infezioni respiratorie acute con un gradiente di sintomatologia crescente partendo dal *Rhinovirus* del raffreddore comune che determina solo una congestione nasale e lievi sintomi generali sino al virus influenzale con intensità crescenti (Tab. I).

Le precauzioni

La regola della prevenzione è sempre valida. Si può tentare di scongiurare il pericolo di influenza e IRA coprendosi bene quando si esce all'aperto, proteggendo soprattutto la testa e la gola. È buona abitudine inspirare attraverso il naso ed espirare con la bocca. Anche l'alimentazione gioca un ruolo importante: alcune vitamine, i minerali e altri composti antiossidanti, sono veri e propri alleati dell'organismo nella lotta contro virus e batteri; via libera dunque al consumo di agrumi, carote, zucca, cipolla, non dimenticando l'importanza di bere molta acqua, soprattutto sotto forma di bevande calde che, favorendo la fluidificazione del muco, sono sempre un toccasana in caso di influenza.

Fondamentale il lavaggio frequente delle mani che si è dimostrato mezzo di prevenzione scientificamente dimostrato anche se nella pratica non applicato adeguatamente.

Terapia

A patto che non ci siano complicanze, le IRA si curano attraverso l'uso responsabile dei comuni farmaci da banco. Evitare di assumere antibiotici nella prima fase salvo prescrizione medica ad esempio per soggetti BPCO o asmatici.

TABELLA I.*È un raffreddore o un'influenza?*

Sintomo	Raffreddore	Influenza
Febbre	Rara	> 38°C - esordio brusco per 3-4 gg
Mal di testa	Raro	Forte
Stanchezza	Leggera	Forte e precoce
Tosse	Rara	Persistente
Rinite	Caratteristica	Non frequente
Starnuti	Frequenti	Non frequenti
Gola arrossata	Caratteristica	Non frequente
Dolori muscolari	Rari	Frequenti

TABELLA II.*Farmaci di automedicazione per il trattamento dei sintomi influenzali e parainfluenzali.*

Disturbi sintomi	Tipologia di farmaco di automedicazione	
Gocciolamento nasale, starnuti, congiuntivite	Antistaminici (desclorfeniramina, clorfenamina, feniramina)	
Naso chiuso	Spray nasali che contengano vasocostrittori (efedrina, fenilefrina, xilometazolina, pseudoefedrina, oximetazolina, nafazolina)	
Mal di gola	Colluttori anticongestionanti o antisettici o pastiglie da sciogliere in bocca a base di sostanze disinfettanti (clorexidina, cetilpiridinio, benzidamina, dequalinio)	
Tosse	Se è secca: sedativi a base di destrometorfano, dropropizina, cloperastina Se è grassa: fluidificanti come gli espettoranti (guaifenesina) e mucolitici (carbocisteina, acetilcisteina, bromexina, ambroxolo)	
Febbre e stati di malessere/dolori	Antipiretici per la febbre: paracetamolo o acido acetilsalicilico, ibuprofene, ma anche diclofenac, naprossene, ketoprofene	
Disturbi intestinali	Antidiarrotici come le polveri assorbenti (caolino e subgallato di bismuto) o inibitori della motilità intestinale quale la loperamide (farmaco senza obbligo di ricetta medica, ma controindicato nei bambini) Utili i fermenti lattici che ripristinano la flora intestinale	

Se predomina la febbre, è ottimo il paracetamolo; in presenza di dolori articolari si può optare per principi attivi come l'acido acetilsalicilico o l'ibuprofene, che all'azione antipiretica associano effetti antinfiammatori; se vi è presenza di tosse utilizzare principi attivi quali il destrometorfano tenendo presente che, seppur efficaci, la somministrazione di sedativi per la tosse può causare il ristagno delle secrezioni, chiaramente rischioso per quei pazienti affetti da bronchite cronica. È bene ricordare che i sintomi vanno attenuati ma non

del tutto azzerati, la febbre è parte della reazione infiammatoria. Le indicazioni al paziente sono quelle di attuare un'automedicazione responsabile tenendo presente che questi vanno utilizzati per breve tempo e da usare per attenuare i sintomi senza azzerarli per seguire l'andamento della malattia e permettere un'adeguata reazione dell'organismo scegliendo, tra i tanti medicinali disponibili, quelli con uno o più principi attivi da graduare in funzione del corollario di sintomi e consultare il farmacista per sceglierli senza correre il

rischio di controindicazioni legate all'uso di altri farmaci (Tab. II).

Utilizzo degli antivirali

Sui virus influenzali si sono dimostrati efficaci alcuni farmaci antivirali. Non tutti, però: i soli antivirali raccomandati per il trattamento e la prevenzione dell'influenza umana sono l'oseltamivir e lo zanamivir. Altri farmaci antivirali in uso da tempo come l'amantadina e la rimantadina non sono più efficaci, in quanto i virus influenzali hanno sviluppato resistenza nei loro confronti. Va ricordato, però, che i farmaci antivirali non sono vaccini e non devono essere usati a scopo preventivo a discrezione del paziente; ma devono essere assunti sotto il controllo e dietro prescrizione di un medico.

Nella maggior parte dei casi il trattamento con gli antivirali non è necessario. La terapia antivirale risulta fondamentale in caso di soggetti con un quadro clinico grave o a elevato rischio di complicanze molto serie. Diversamente, il trattamento con farmaci antivirali può apportare soltanto un beneficio modesto alla persona con influenza, mentre aumenta la possibilità di fenomeni di resistenza, che renderebbero questi farmaci non più efficaci. Secondo le ultime indicazioni il trattamento con antivirali è necessario solo in alcuni casi:

- gli antivirali sono fortemente raccomandati nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza, che presentino i seguenti indicatori di gravità: ipossia (anche con radiografia del torace negativa), shock ipotensivo, alterazione del sensorio;
- gli antivirali sono raccomandati nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza, in persone che abbiano condizioni che possono facilitare lo sviluppo di complicanze: gravidanza o donne in allattamento, asma in trattamento, obesità con indice di massa corporea (BMI) > 30;
- gli antivirali vanno presi in considerazione nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza, che rientrino nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze: bambini di età inferiore a 2 anni; persone affette da malattie croniche polmonari, cardiovascolari (esclusa l'ipertensione), renali, epatiche, ematologiche, neurologiche,

neuromuscolari, diabete e altri disordini metabolici, infezione da HIV e immunodepressi per cause naturali o iatrogene.

La vaccinazione

È ormai ben consolidato che la vaccinazione è il mezzo di sanità pubblica più efficace per contrastare l'influenza¹. A questo proposito, i principali Enti internazionali come l'OMS e l'Unione Europea [EU Council] nonché il recente Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 sottolineano l'importanza di raggiungere livelli di copertura della vaccinazione antinfluenzale pari ad almeno il 75% dei soggetti anziani e a rischio. La copertura ottimale sarebbe invece del 95%. Nonostante queste raccomandazioni, il *burden* socio-sanitario elevato e l'esistenza di vaccini sicuri ed efficaci, la copertura vaccinale rimane ben al di sotto del 75% nella maggior parte dei Paesi industrializzati. In Italia, la copertura vaccinale, secondo i dati del Ministero della Salute nei soggetti anzia-

ni non ha mai raggiunto il valore consigliato, passando dal 68,3% (copertura massima) nella stagione 2005-06, al 53,1% nella stagione 2018-19.

In commercio sono disponibili diverse tipologie di vaccino antinfluenzale. Ad oggi l'indicazione è quella di utilizzare vaccini quadrivalenti che contengono due virus di tipo A e due virus di tipo B tenendo conto che dal 1977 sono costantemente presenti sulla scena epidemiologica tre gruppi di virus: A/H3N2, A/H1N1 e B, con la separazione nel 1985 del virus B in due *lineage*, Victoria e Yamagata, antigenicamente distinti, e co-circolanti tanto che le Autorità Regolatorie hanno riscontrato la difficoltà di prevedere con esattezza quale *lineage* B avrebbe realmente circolato nella stagione influenzale successiva (Fig. 3).

Per superare il problema del B-matching dovute alla co-circolazione dei 2 *lineage* B, a febbraio 2012, l'OMS ha raccomandato ai produttori di vaccini di considerare lo sviluppo di vaccini antinfluenzali quadrivalenti contenenti i 2 virus A ed entrambi i

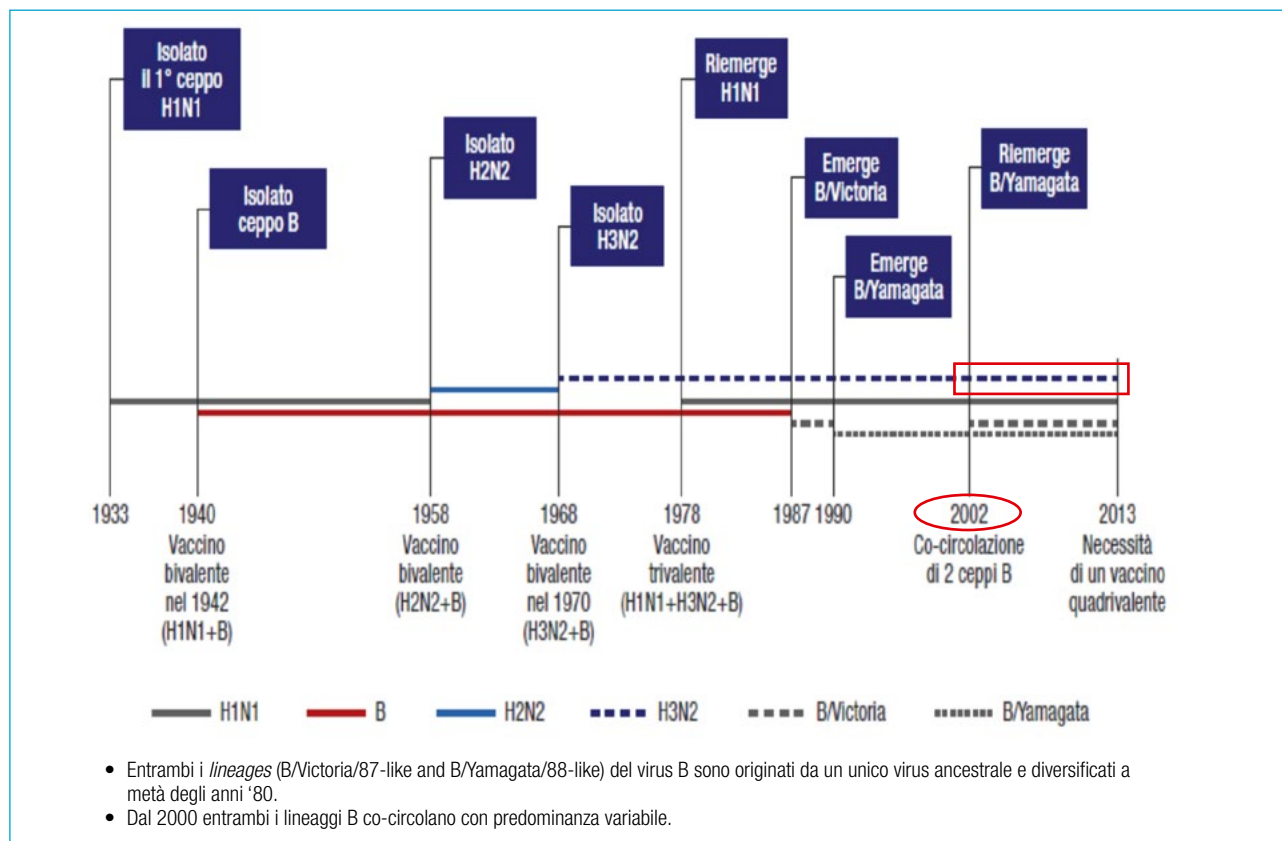
lineage B oggi prodotti da diverse aziende farmaceutiche.

Da ricordare, inoltre, che l'aggiunta di MF59 al vaccino a subunità ha permesso di creare una nuova classe di vaccini antinfluenzali, noti come "vaccini adiuvati" che garantiscono una risposta immunitaria più intensa nei soggetti immunosenescenti¹³. Sebbene, ad oggi, non siano ancora disponibili per questo tipo di vaccini nella formulazione quadrivalente, essi rappresentano una scelta privilegiata nei grandi anziani, come da indicazioni ministeriali considerando anche il peso dei virus influenzali A in questi soggetti¹⁴.

Sino allo scorso anno i vaccini influenzali disponibili in Europa venivano prodotti solo utilizzando uova embrionate di pollo. Questo processo è altamente standardizzato e sicuro ma presenta alcuni limiti: è infatti necessario un gran numero di uova per soddisfare la produzione e il processo richiede tempi relativamente lunghi; inoltre, non tutti i virus crescono in maniera ottimale in questo sistema, e possono verificarsi delle mutazioni adattative¹⁷.

FIGURA 3.

Evoluzione dei virus influenzali^{15,16}.



Per questi motivi è stato sviluppato un sistema innovativo di produzione del vaccino che utilizza la coltura cellulare con cellule appositamente selezionate e altamente selettive per il virus influenzale, e il nuovo sistema di produzione è più facilmente standardizzabile e controllabile minimizzando il rischio di mutazioni che riducono l'efficacia vaccinale per *mismatch* con i ceppi realmente circolanti^{18,19}.

Alcuni fattori giocano contro la reale percezione di pericolosità delle IRA e dell'influenza e in particolare riguardo all'importanza della vaccinazione fra gli anziani: le motivazioni addotte per la mancata vaccinazione comprendono preoccupazioni per gli effetti collaterali e per la reale utilità dell'immunizzazione e una sottovalutazione della pericolosità e contagiosità della malattia. Queste motivazioni possono essere spiegate tenendo conto che:

- la scarsa fiducia nell'utilità della vaccinazione può basarsi sul fatto che l'influenza è clinicamente indistinguibile da altre IRA;
- la sottovalutazione della serietà dell'influenza può essere spiegata dal fatto che la malattia nelle persone sane non comporta gravi conseguenze;
- l'opinione di essere immuni dall'influenza o di una sua scarsa contagiosità può derivare dal fatto che il virus si propaga molto più rapidamente tra bambini e ragazzi mentre gli anziani sono una minoranza di coloro che si ammalano.

Conflitto di interessi

Fabrizio Ernesto Pregliasco negli ultimi due anni dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre fonti di finanziamento con Proxima Salute, Roche, Sanofi.

Bibliografia

- Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, et al. *Textbook of influenza*. 2nd ed. Wiley Blackwell 2013.
- Rizzo C, Bella A, Viboud C, et al. *Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001*. Emerg Infect Dis 2007;13:694-9.
- Lai PL, Panatto D, Analdi F, et al. *Burden of the 1999-2008 seasonal influenza epidemics in Italy: comparison with the H1N1v (A/California/07/09) pandemic*. Hum Vaccin 2011;7(Suppl):217-25.
- Field TS, Zhu H, Tarrant M, et al. *Relationship between supra-annual trends in influenza rates and stroke occurrence*. Neuroepidemiology 2004;23:228-35.
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. *Complications of viral influenza*. Am J Med 2008;121:258-64.
- Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. *Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review*. Lancet Infect Dis 2009;9:601-10.
- Mallia P, Johnston S. *Influenza infection and COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007;2:55-64.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Flu and people with asthma*. www.cdc.gov/flu/asthma/.
- Madjid M, Aboshady I, Awan I, et al. *Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship?* Tex Heart Inst J 2004;31:4-13.
- Loubet P, Loulergue P, Galtier F, et al. *Seasonal influenza vaccination of high-risk adults*. Expert Rev Vaccines 2016;5:1507-18.
- Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. *Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2013;347:f5061.
- Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. *Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study*. Influenza Other Respir Viruses 2015;9(Suppl 1):3-12.
- Frey SE, Reyes MR, Reynales H, et al. *Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects*. Vaccine 2014;32:5027-34.
- Mannino S, Villa M, Apolone G, et al. *Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy*. Am J Epidemiol 2012;176:527-33.
- Petrova VN, Russell CA. *The evolution of seasonal influenza viruses*. Nat Rev Microbiol 2018;16:47-60.
- Berry IM, Melendrez MC, Li T, et al. *Frequency of influenza H3N2 intra-subtype reassortment: attributes and implications of reassortant spread*. BMC Biol 2016;14:117.
- CDC - 2018. *How influenza vaccines are made*. Disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm.
- CDC - 2018. *Cell-based influenza vaccines*. Disponibile all'indirizzo: www.cdc.gov/flu/prevent/cell-based.htm.
- Gregersen JP, Schmitt HJ, Trusheim H, et al. *Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines*. Future Microbiol 2011;6:143-52.

In collaborazione con Federchimica Assosalute

I probiotici nella pratica clinica: proprietà, caratteristiche e prove di efficacia del *Lactobacillus casei* Shirota

Enzo Ubaldi¹, Maria Luisa Callegari²

¹ Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie; ² Centro Ricerche Biotecnologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, sede di Piacenza e Cremona

Definizione e caratteristiche dei probiotici

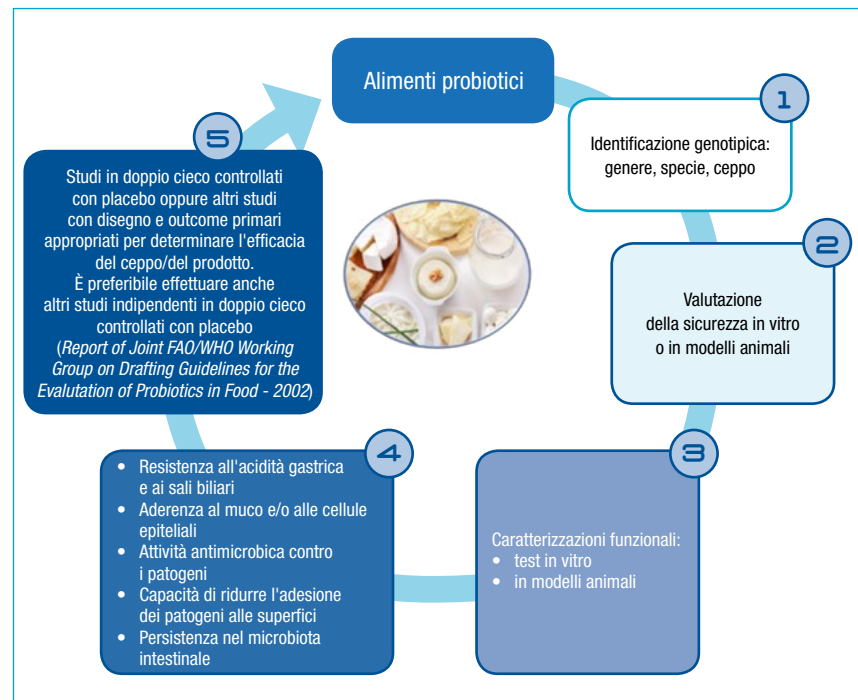
La definizione di probiotico ha subito numerose modificazioni negli anni in funzione di una graduale evoluzione legata all'acquisizione di nuove conoscenze. Nel 2001 un gruppo di esperti della *Food and Agriculture Organization* (FAO) e dell'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS) ha definito i probiotici come microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite¹. In questa definizione si sottintende un effetto dose strettamente legato al microrganismo somministrato. La dose ottimale per ottenere l'effetto benefico sull'ospite doveva essere determinata attraverso prove cliniche. Più recentemente, un panel di esperti si è riunito e ha modificato la definizione precedente indicando come ottimale un numero di cellule vive pari a 10^9 CFU/ml, indipendentemente dal microrganismo considerato². La determinazione della dose ottimale, definita nella riunione del 2001, è stata confermata per i probiotici a uso terapeutico. La determinazione della specie e la tipizzazione del ceppo probiotico sono considerate fondamentali dalle linee guida FAO-OMS (Fig. 1) e per il Ministero della Salute che le ha recepite³. L'appartenenza a una specie conosciuta e utilizzata tradizionalmente come integratore e/o per produrre cibi fermentati è garanzia di sicurezza del microrganismo accanto all'assenza di geni trasmissibili che codificano per antibiotico-

resistenze. Per quanto riguarda, invece, le caratteristiche di probioticità, queste sono ceppo-specifiche, intendendo per ceppo una popolazione batterica derivante dalla moltiplicazione di una singola cellula progenitrice. Tali caratteristiche di probioticità riscontrate in un ceppo non possono essere attribuite a tutti i ceppi appartenenti alla stessa specie. Per questo motivo la specie

e il ceppo batterico devono essere sempre indicati. Le caratteristiche di probioticità devono essere valutate prima "in vitro" e poi "in vivo" come indicato in Figura 1. Tra i pre-requisiti fondamentali per considerare un ceppo come potenzialmente probiotico ci sono la resistenza all'acidità gastrica e ai sali biliari, in quanto fondamentali nelle prime fasi di colonizzazione dell'ospite.

FIGURA 1.

Schema suggerito dagli esperti (FAO/WHO, 2001) per la valutazione dei ceppi probiotici come integratori alimentari¹.



Inoltre, un ceppo incapace di moltiplicarsi nel tratto gastrointestinale non può essere considerato un probiotico. Gli studi clinici in doppio cieco sono indispensabili per valutare gli effetti della somministrazione del ceppo probiotico in esame sulla salute dell'ospite. Comunque, il Ministero della Salute considera per i probiotici contenuti in alimenti e destinati a consumatori sani la sola indicazione d'uso: "Favorisce l'equilibrio della flora intestinale".

Latti fermentati contenenti probiotici e yogurt

Lo yogurt è ottenuto per coagulazione acida di latte vaccino, senza sottrazione di siero, a opera di ceppi appartenenti alle specie *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*. I ceppi appartenenti a queste specie sono utilizzati da sempre nelle produzioni lattiero-casearie e non possono essere considerati probiotici poiché non sufficientemente in grado di resistere ai succhi gastrici e ai sali biliari e di conseguenza di colonizzare il tratto gastrointestinale. Si sente tuttavia parlare a volte dello yogurt, nella sua interezza, come "alimento probiotico": questa espressione si riferisce al fatto che il suo consumo consente una migliore digestione del lattosio in

esso contenuto anche in caso di soggetti lattosio intolleranti². Infatti, i ceppi contenuti nello yogurt, una volta ingeriti, entrano in lisi e liberano la β -galattosidasi che degrada il lattosio residuo.

Un'altra tipologia di latte fermentato che sembra essere apprezzata dal consumatore e che viene spesso considerato contenente probiotici è il kefir. Questo latte fermentato è ottenuto utilizzando delle "colture madri" contenenti lieviti e batteri. Ogni "coltura madre" ha una composizione propria, più o meno eterogenea, spesso sconosciuta⁴. All'interno di queste popolazioni sono presenti lattobacilli, responsabili dell'acidificazione del latte, appartenenti a specie diverse non valutate dal punto di vista delle proprietà probiotiche. Possiamo quindi considerare il kefir come un alimento sano e con un basso contenuto in lattosio, ma l'assunzione di probiotici attraverso il suo consumo non è certa.

In alcuni casi i ceppi probiotici sono somministrati utilizzando dei latti fermentati ottenuti con l'impiego di ceppi lattiero-caseari in cui sono aggiunti in un secondo tempo i ceppi probiotici. Questo è dovuto al fatto che il latte non è il substrato ideale per la crescita di tutti i batteri lattici, ma solo di quelli capaci di utilizzare il lattosio e le caseine (Fig. 2).

Caratteristiche del latte fermentato con *Lactobacillus casei* Shirota

Il ceppo *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) è un ceppo probiotico poiché capace di superare in elevate percentuali la barriera gastrica e di svilupparsi nell'intestino, colonizzandolo temporaneamente. Per ottimizzare la sua velocità di crescita in matrice latte è stata messa a punto una tecnologia di produzione specifica che si compone di diversi passaggi. Il latte è sterilizzato con un sistema UHT ($T > 120^\circ\text{C}$ per pochi secondi) e lasciato riposare a 98°C per 45 minuti. Questi passaggi attivano delle reazioni di Maillard e rendono il substrato più idoneo alla crescita del LcS. Viene quindi inoculato il ceppo che verrà incubato a 37°C per una settimana. Il latte fermentato così ottenuto contiene una carica batterica pari ad almeno $6,5 \times 10^9$ UFC/mL. Dopodiché al prodotto sono aggiunti zuccheri semplici e complessi per mantenere alta la vitalità delle cellule batteriche, garantita anche da una conservazione a temperature comprese tra 0°C e 8°C (Fig. 3).

Il ceppo probiotico LcS

Il LcS appartiene al genere *Lactobacillus* e alla specie *casei*, e il ceppo prende il nome dal dottor Minoru Shirota che nel 1930 lo selezionò e coltivò, presso l'Università di Kyoto, in quanto capace di resistere all'esposizione all'acido gastrico e ai sali biliari così da poter raggiungere e colonizzare l'intestino⁵.

Come per ogni probiotico, per LcS è stata dimostrata la sopravvivenza del ceppo nell'intestino, la modulazione del microbiota intestinale, la produzione di metaboliti benefici, la stabilità del ceppo e il consumo sicuro per l'uomo.

Una delle caratteristiche chiave che deve possedere un ceppo batterico per essere definito probiotico è quella di sopravvivere durante il passaggio lungo il tratto gastrointestinale, in quanto gli effetti benefici per la salute del nostro organismo sono legati alla crescita dei batteri nell'intestino. Il metodo per rilevare questa caratteristica è il rilevamento del ceppo nelle feci di persone che hanno consumato il probiotico. La sopravvivenza di LcS nell'intestino è stata dimostrata in diverse popolazioni, sia in adulti

FIGURA 2

Yogurt e latti fermentati probiotici.

Yogurt

Ottenuto per coagulazione acida, senza sottrazione di siero, a opera di batteri lattici specifici (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*), che **non riescono a superare la barriera gastrica (NON sono PROBIOTICI)**

- Il latte rappresenta la **matrice ideale** di crescita per i **lattobacilli**
- Yogurt e latte fermentato probiotico sono adatti ai soggetti lievemente o moderatamente **intolleranti al lattosio**
 - i batteri presenti idrolizzano il lattosio e completano la loro azione quando ingeriti
 - quando muoiono dopo ingestione, liberano la **beta-galattosidasi** che idrolizza il lattosio residuo

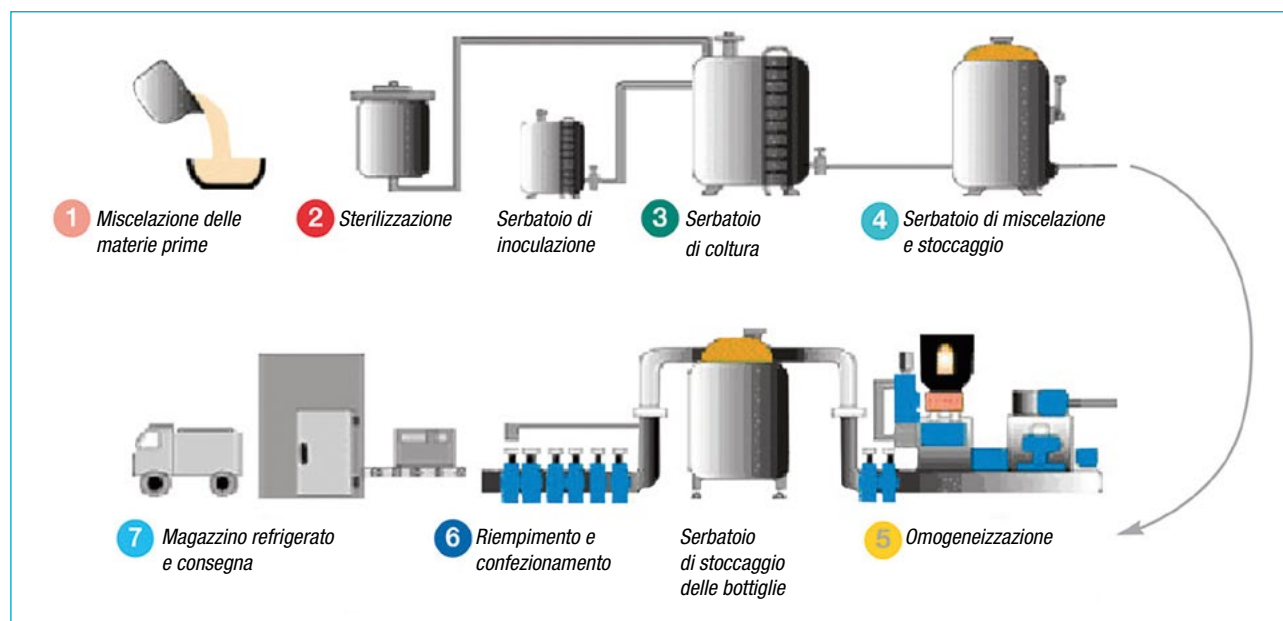
Latte fermentato probiotico

Prodotto con un ceppo probiotico (ad es. *Lactobacillus casei* Shirota, LcS) capace di:

- sopravvivere al passaggio gastrico
- giungere vivo e attivo a livello dell'intestino
- colonizzarlo temporaneamente

FIGURA 3.

Schema della tecnologia di preparazione del latte fermentato ottenuto con il ceppo di *Lactobacillus casei* Shirota.



che in bambini, in diverse aree geografiche e in diverse condizioni di salute (Spanhaak 1998, Srinivasan 2006, Tuohy 2007, Bian 2011, Tilley 2014, Utami 2015, Wang 2015, Mai 2017).

La somministrazione di LcS determina nell'intestino un aumento di lattobacilli e bifidobatteri, specie batteriche considerate benefiche (Rao 2009, Bian 2011, Nagata 2011, Pirker 2012, Kato-Kataoka 2016, Motoori 2017), e nel contempo determina una riduzione dei batteri potenzialmente dannosi come *Enterobacteriaceae*, *Streptococchi*, *Stafilococchi*, *Pseudomonas*, *Prevotella* (Shirota 1996, Nagata 2011, Tsuji 2014, Kato-Kataoka 2016, Nagata 2016).

Il microbiota intestinale è generalmente considerato più sano se è prevalentemente saccarolitico, con conseguente produzione di acidi grassi a catena corta, come butirrato, acetato e propionato, che aumentano la motilità intestinale, riducono il pH, forniscono energia per i batteri commensali e per gli enterociti, favoriscono l'assorbimento di minerali, producono vitamine. Al contrario, la fermentazione proteolitica risulta potenzialmente dannosa per la produzione di metaboliti tossici e cancerogeni, come ammoniaca, fenoli, indoli e amine.

LcS ha mostrato un alto profilo di sicurezza nella popolazione generale, con

una storia di oltre 85 anni di consumo, e anche in numerosi studi clinici effettuati in pazienti immunocompromessi e vulnerabili, come pazienti con cirrosi epatica alcolica (Stadlbauer 2008), in ventilazione meccanica a lungo termine (Hayakawa 2012), in donatori di fegato (Eguchi 2010), con cancro alla vescica, alle vie biliari e al colon-retto (Kanazawa 2005, Naito 2008, Sugawara 2006), neonati pretermine con peso molto basso alla nascita (Braga 2011) e bambini in terapia intensiva (Srinivasan 2006). In questi studi non sono stati riportati eventi avversi di rilievo né il trasferimento dei geni di resistenza agli antibiotici nel LcS.

Principali condizioni cliniche con prove di efficacia del LcS

Esiste un'ampia letteratura scientifica relativa a ricerche effettuate con l'utilizzo di LcS, con oltre 400 pubblicazioni e 150 studi condotti sull'uomo a oggi. Nella Tabella I sono riportate le varie condizioni cliniche in cui è stata valutata l'efficacia del LcS in termini preventivi o terapeutici. Di seguito vengono trattate le prove di efficacia di alcune patologie che più frequentemente si incontrano nella pratica clinica della Medicina Generale.

Nell'ambito dei disturbi gastrointestinali

li una quota rilevante di studi sono stati effettuati con l'impiego di LcS nel trattamento della **stipsi**. LcS ha dimostrato di ridurre l'incidenza di feci dure o granulose nella popolazione generale (Sakai 2011). Questo lavoro viene riportato nella linea guida su probiotici e prebiotici della *World Gastroenterology Organisation* del 2017 ⁶. Nei pazienti con stipsi cronica LcS migliora i sintomi gastrointestinali (Koebrick 2003) e il tempo di transito colico (Krammer 2011). LcS ha migliorato l'alvo di 135 anziani residenti in una casa di riposo, riducendo in modo statisticamente significativo sia la stipsi che la diarrea e migliorando la percentuale di pazienti con alvo regolare (van den Nieuwboer 2015) e la stipsi di pazienti con morbo di Parkinson (Cassani 2011). In un recente studio condotto in pazienti cinesi con stipsi cronica secondo i criteri di Roma III, l'uso di LcS per 4 settimane ha ridotto in modo significativo i sintomi correlati alla stipsi, aumentato la frequenza delle defecazioni, migliorato la consistenza delle feci attraverso una modulazione del microbiota intestinale e la produzione di acidi grassi a catena corta ⁷. L'utilizzo dei probiotici è stato classicamente indirizzato a trattare i disturbi gastrointestinali con prevalente diarrea, per cui può risultare concettualmente difficile, anche alla classe medica,

TABELLA I.

Principali aree di ricerca in cui è stato impiegato il *Lactobacillus casei* Shirota⁵.

Disturbi gastrointestinali: stipsi, sindrome dell'intestino irritabile (IBS), malattie infiammatorie intestinali (IBD), intolleranza al lattosio, epatopatie, danno intestinale da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)
Malattie infettive: diarrea infettiva, diarrea associata alla terapia antibiotica (AAD) e diarrea associata a <i>Clostridium difficile</i> (CDAD), infezione da <i>Helicobacter pylori</i> , infezioni delle alte vie respiratorie
Malattie metaboliche e rischio cardiovascolare: diabete mellito, resistenza insulinica, ipertensione arteriosa
Asse intestino-cervello: stress, umore, sindrome da fatica cronica
Cancro: colon-retto, vescica, polmone, mammella, cervice uterina, vie biliari e fegato, utero
Sistema immunitario
Miscellanea: patologie della cavità orale, nutrizione enterale, osteoartrite, densità ossea, sport ecc.

trasferire nella pratica clinica i risultati di questi studi di efficacia sulla stipsi. È stato recentemente osservato che LcS migliora la stipsi degli adulti attraverso l'incremento nel colon dell'acido pipercolico⁸.

La gran parte degli studi sul **danno gastrointestinale da FANS** (farmaci antinfiammatori non steroidei), e da ASA a basse dosi, sono stati condotti sulle lesioni gastroduodenali causate dall'uso cronico di questi farmaci, con il conseguente largo impiego degli IPP (Inibitori della Pompa Protonica) ai fini preventivi nei pazienti a rischio. Pochi studi hanno riguardato il danno provocato sull'intestino. Un interessante studio pilota randomizzato e controllato ha valutato l'efficacia di LcS nella prevenzione del danno nel piccolo intestino in 35 pazienti in terapia cronica con ASA a basse dosi e omeprazolo, con anemia di origine sconosciuta⁹. I 13 pazienti trattati con *L. casei*, dopo 3 mesi, hanno mostrato una diminuzione significativa del numero di lesioni dell'intestino tenue rilevate con capsula endoscopica, rispetto ai 12 pazienti di controllo, e un aumento dei livelli sierici di emoglobina che non si è avuto nei controlli. Questi dati necessitano di conferma su numeri più ampi di pazienti

verso placebo e, se confermati, costituirebbero un valido supporto terapeutico per un numero rilevante di pazienti.

Sono stati condotti studi con LcS nella **sindrome dell'intestino irritabile** (Barrett 2008, Thijssen 2015), nel **morbo di Crohn** (Fujimori 2007), nella **colite ulcerosa** (Mitsuyama 2008, Mann 2011, 2014)

Secondo una metanalisi, l'uso dei probiotici, come terapia aggiuntiva agli antibiotici, riduce il rischio di **diarrea associata agli antibiotici** (AAD), con un RR di 0,53 e un NNT di 8, senza nessun evento avverso correlato ai probiotici¹⁰. In uno studio randomizzato controllato condotto in 678 pazienti che dovevano assumere un antibiotico (età media 71 anni), a 340 pazienti è stato somministrato in associazione LcS ($6,5 \times 10^9$ cfu in 65 ml), fino a 3 giorni seguenti la sospensione dell'antibiotico, mentre a 338 pazienti non veniva associato probiotico costituendo il gruppo di controllo. AAD si è verificata in 17/340 (5%) pazienti che assumevano antibiotico + LcS e in 63/338 (18,5%) pazienti con il solo antibiotico ($p < 0,001$). La diarrea associata al *Clostridium Difficile* (CDAD) si è verificata in 1/340 (0,3%) paziente

con antibiotico + LcS e in 21/338 (6,2%) pazienti senza probiotico ($p < 0,001$)¹¹.

Nella **diarrea infettiva**, i probiotici hanno dimostrato ridurre la severità dei sintomi e la durata della diarrea infettiva. In una epidemia di gastroenterite da norovirus, nei pazienti trattati con LcS la durata della febbre è stata di 1,5 giorni, a fronte della durata di 2,9 giorni nel gruppo di controllo ($p = 0,027$)¹².

In relazione alle **infezioni del tratto respiratorio superiore** (URTI), con la somministrazione di LcS per 12 settimane durante la stagione invernale è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza e della durata delle URTI, attraverso la modulazione del sistema immunitario¹³. In un gruppo di atleti con attività fisica di durata, il consumo di LcS per 16 settimane ha ridotto gli episodi di URTI verosimilmente attraverso l'effetto delle IgA salivari, significativamente aumentate rispetto al gruppo placebo¹⁴.

Diversi studi hanno riguardato l'interazione di LcS con l'**asse intestino-cervello** in modelli animali e nell'uomo. Secondo 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in 140 studenti sani di una facoltà di medicina giapponese, il consumo di LcS nelle 8 settimane precedenti l'esame di stato ha avuto effetti positivi sui disturbi addominali indotti dallo **stress**, sui parametri psicologici (*State Trait Anxiety Inventory score*, STAI) e sui marcatori fisiologici e biochimici di stress (cortisolo salivare, IgA secretorie), sulla qualità del sonno e sulla composizione del microbiota intestinale (Kato-Kataoka 2016, Takada 2016-2017)¹⁵. Sono stati condotti numerosi studi che hanno valutato gli effetti di LcS nelle **malattie metaboliche e cardiovascolari**, ma queste sono aree emergenti di ricerca ed è ancora prematuro il trasferimento di questi risultati nella pratica clinica. Gli effetti metabolici di LcS sono stati studiati in bambini obesi (Nagata 2017), uomini pre-diabetici obesi (Naito 2018), pazienti con diabete tipo

TABELLA II.

Effetti di LcS nella prevenzione della diarrea associata alla terapia antibiotica (AAD) e della diarrea da *Clostridium difficile* (CDAD)¹¹.

	AAD % n		CDAD % n	
Antibiotico + LcS	5	17/340	0,3	1/340
Antibiotico	18,5	63/338	6,2	21/338
	$p < 0,001$		$p < 0,001$	

2 (Sato 2017). Uno studio pilota condotto nel Regno Unito ha mostrato effetti benefici sulla glicemia e sulla resistenza insulinica in una popolazione studentesca sana (Hulston 2015). LcS ha avuto un effetto antipertensivo (Nakajima 1995, Watanuki 1999) e, secondo uno studio osservazionale, il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa è sostanzialmente più basso in anziani che consumano LcS almeno 3 volte a settimana (Aoyagi 2016). Nell'ambito delle **neoplasie**, gli studi con LcS vanno dai test di genotossicità a studi epidemiologici retrospettivi e a studi di intervento umano. Sono stati ottenuti risultati clinici positivi nel carcinoma del colon-retto (Ishikawa 2005), della vescica (Aso 1992, 1995), della cervice uterina (Verhoeven 2012), della mammella (Toi 2013), delle vie biliari e del fegato per la riduzione delle infezioni post-operatorie (Eguchi 2010, Kanazawa 2005, Sugawara 2006), del polmone (Masuno 1989, 1991, 1994) e dell'utero (Okawa 1989, 1993). Uno degli studi più significativi è il trial clinico condotto per 4 anni in cui l'utilizzo di LcS in operati di cancro del colon-retto (CRC) ha prodotto una diminuzione significativa dell'insorgenza di CRC con atipia da moderata a grave¹⁵. Come osservato in precedenza, questi risultati nell'ambito delle malattie neoplastiche, pur se positivi, non permettono ancora di dare chiare indicazioni per la pratica clinica quotidiana.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

- ¹ Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001. Córdoba, Argentina: Oct 1-4, Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. doi:10.1201/9781420009613.ch16. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
- ² 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.
- ³ www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1016_allegato.pdf.

Messaggi chiave

- 1.** Il *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) è un ceppo probiotico con specifiche caratteristiche.
- 2.** LcS è veicolato in una matrice latte, che ne rappresenta l'ambiente ideale di crescita, sulla quale opera un processo di fermentazione naturale, ottenendo così un latte fermentato contenente almeno 6,5 miliardi di cellule vive in 65 ml.
- 3.** Il latte fermentato con LcS è senza glutine e contiene circa 1 g di lattosio, che lo rende adatto alle persone che ne sono lievemente o moderatamente intolleranti; è privo di effetti collaterali, può essere somministrato a tutti, può essere utilizzato in qualsiasi dieta, addensabile e somministrabile anche per sonda.
- 4.** A differenza dei ceppi batterici contenuti nello yogurt, LcS è un probiotico in quanto capace di resistere ai succhi gastrici e ai sali biliari e di colonizzare l'intestino.
- 5.** La ricerca su LcS ha avuto inizio negli anni Trenta in Giappone ed esiste un'ampia letteratura scientifica (oltre 400 pubblicazioni e 150 studi condotti sull'uomo) che ha documentato gli effetti benefici di LcS in diverse condizioni cliniche.
- 6.** LcS, oltre che per il mantenimento dell'equilibrio del microbiota intestinale in un'ottica preventiva, può essere raccomandato in diverse condizioni cliniche in cui ha dato prova di efficacia come, tra quelle a più elevato impatto nella pratica clinica quotidiana, la stipsi cronica, la prevenzione del danno intestinale da FANS, la prevenzione della diarrea da antibiotici, il trattamento della diarrea infettiva, nelle infezioni delle vie aeree superiori, nello stress e, in prospettiva futura sulla base di ulteriori prove di efficacia, in malattie metaboliche, cardiovascolari e neoplastiche.

⁴ Pogačić T, Šinko S, Zamberlin S, et al. *Microbiota of kefir grains*. Mljekarstvo 2013;63:3-14.

⁵ *Lactobacillus casei* Shirota. A summary of the scientific research for healthcare professionals. www.scienceforhealth.it.

⁶ World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Probiotics and prebiotics*. February 2017.

⁷ Chen S, Ou Y, Zhao L, et al. *Differential Effects of Lactobacillus casei Strain Shirota on patients with constipation regarding stool consistency in China*. J Neurogastroenterol Motil 2019;25:148-58.

⁸ Ou Y, Chen S, Ren F, et al. *Lactobacillus casei strain Shirota alleviates constipation in adults by increasing the pipercolinic acid level in the gut*. Front Microbiol 21 February 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00324>.

⁹ Endo H, Higurashi T, Hosono K, et al. *Efficacy of Lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study*. J Gastroenterol 2011;46:894-905.

¹⁰ Videlock EJ, Cremonini F. *Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea*. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1355-69.

¹¹ Pirker A, Stockenhuber A, Remely M, et al. *Effects of antibiotic therapy on the gastrointestinal microbiota and the influence*

of Lactobacillus casei. Food Agric Immunol 2012;24:315-30.

¹² Nagata S, Asahara T, Ohta T, et al. *Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged*. Br J Nutr 2011;106:549-56.

¹³ Shida K, Sato T, Iizuka R et al. *Daily intake of fermented milk with Lactobacillus casei strain Shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers*. Eur J Nutr 2017;56:45-53.

¹⁴ Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, et al. *Daily probiotic's (Lactobacillus casei Shirota) reduction of infection incidence in athletes*. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2011;21:55-64.

¹⁵ Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, et al. *Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models*. Neurogastroenterol Motil 2016;28:1027-36.

¹⁶ Ishikawa H, Akedo I, Otani T, et al. *Randomized trial of dietary fibre and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumours*. Int J Cancer 2005;116:762-7.

La sindrome del colon irritabile

Maria Cristina Neri

Responsabile Ambulatorio di Gastroenterologia, Istituto Geriatrico "Pio Albergo Trivulzio", Milano

Introduzione

La sindrome del colon o intestino irritabile (SII) (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS) rappresenta la patologia funzionale gastroenterica più diffusa, con una ricaduta economica importante in termini di visite mediche, esami diagnostici e persino interventi chirurgici spesso inutili; è inoltre caratterizzata da una grave riduzione della qualità di vita e perdita di giornate di lavoro, seconda solo alla sindrome influenzale.

La prevalenza mondiale varia dal 10 al 20%, con un'incidenza stimata intorno all'1,5%; è più frequente nelle donne (F/M: 3/1), con un'età di esordio attorno a 20-30 anni¹.

Sintomi

La SII viene identificata in base ai criteri di ROMA IV², sintesi da parte di esperti dei sintomi classificativi delle diverse patologie funzionali; secondo tali criteri la SII è caratterizzata dalla presenza di dolore addominale, in relazione alla defecazione e associato ai cambiamenti della frequenza e/o della forma delle feci.

Il sintomo principale è rappresentato dal dolore addominale, diffuso, sordo, in genere di breve durata, variabile con l'evacuazione, in genere associato a gonfiore, distensione addominale e meteorismo; possono essere presenti urgenza evacuativa, tenesmo, presenza di muco nelle feci.

La forma delle feci viene a sua volta classificata secondo la scala di Bristol (dal tipo 1 con feci dure, caprine a tipo 7, con feci liquide, diarroiche), considerata un indicatore affidabile di transito intestinale (Fig. 1). Sulla base della forma delle feci secondo la scala di Bristol si identificano tre principali varianti: IBS-C caratterizzata da alvo preva-

lentemente stitico, IBS-D con alvo prevalentemente diarroico e IBS-M con alvo alterno. L'esame obiettivo permette di riscontrare talvolta un addome teso, dolente e una "corda coli" in fossa iliaca sinistra, ma fondamentalmente ha obiettività aspecifica e pone il clinico di fronte a frequenti difficoltà di diagnosi differenziale.

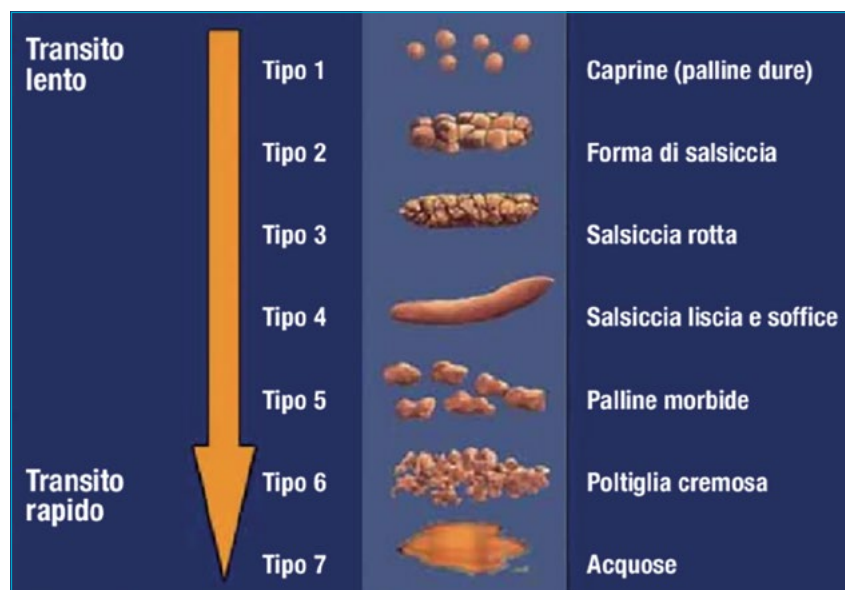
Patogenesi

La patogenesi dell'IBS è sconosciuta, ma sono state descritte numerose possibili alterazioni patofisiologiche: alterata secrezione e ipersensibilità viscerale, alterazioni motorie, infezioni gastrointestinali, infiammazione della mucosa intestinale, suscettibilità genetica e fattori psicosociali; il deter-

minante finale risulta essere un'alterata regolazione dell'asse intestino-cervello.

Un ruolo molto rilevante sembra essere svolto dal microbiota intestinale (MI), che è in grado di interagire con la mucosa intestinale e con l'organismo stesso svolgendo importanti funzioni strutturali, metaboliche e protettive; nella SII il MI risulta qualitativamente e quantitativamente diverso, con una ridotta biodiversità, un incremento di 2 volte del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*, una riduzione di 1,5 volte dei *Bifidobacteria* (batteri ad attività antinfiammatoria) e un aumento dei clostridi e fecalibatteri (batteri ad attività proinfiammatoria), con enterotipi diversi in base alla tipizzazione e alla severità dell'IBS (sono infatti stati segnalati un aumento di pro-

FIGURA 1.
Scala di Bristol.



teobatteri nella IBS-D e un aumento dei *Firmicutes* nella IBS-C)³.

Tale disbiosi proinfiammatoria potrebbe quindi scatenare un'*infiammazione di basso grado* della mucosa (accentuata dalla presenza nel lume di altri fattori "trigger" come componenti del cibo o sali biliari), indebolire la barriera intestinale e determinare un *aumento della permeabilità intestinale* attraverso una barriera epiteliale debole (*Lucky Gut*) con passaggio e amplificazione di antigeni dal lume allo strato mucoso e muscolare più profondo e conseguente *attivazione del sistema immune e dei sensori nocicettivi*, con disregolazione del sistema nervoso intestinale e infine con un'*ipersensibilità viscerale*, tutti fattori scatenanti i sintomi descritti.

Diagnosi

È necessario fare inizialmente un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo e alcuni esami di laboratorio, sia per escludere sintomi d'allarme (Tab. I) che, se presenti, impongono ulteriori indagini più approfondite (Tab. II), che per diagnosticare eventuali patologie organiche i cui sintomi si possono sovrapporre o associare a IBS, come cancro del colon, malattie infiammatorie intestinali o colite microscopica, celiachia, ecc.

Nel caso di IBS-C grave o resistente al trattamento si possono effettuare test fisiologici (tempo di transito intestinale e/o manometria anorettale) per identificare una stipsi da lento transito e/o dissinergica, meritevoli di terapie più specifiche.

TABELLA I.

Sintomi d'allarme.

Proctorragia
Calo ponderale inatteso
Anemia
Febbre ricorrente/rialzo indici di flogosi
Sintomi notturni progressivi
Familiarità per neoplasia intestinale/ malattie infiammatorie intestinali
Diarrea persistente severa
Età > 50 anni

TABELLA II.
Indagini diagnostiche.

Emocromo
Indici di flogosi
Elettroliti plasmatici-calcio
Ormoni tiroidei (positivi nel 6%)
Esami x celiachia (tTG-IgA positivi nel 2-15%)
Calprotectina fecale
Sangue occulto fecale
Breath test per intolleranza al lattosio
Rx addome (IBS-C)
Ecografia addome (calcolosi colecisti 8%)
Coprocoltura, parassiti fecali, Giardiasi (IBS-D)
Colonscopia se sospetto di cause organiche (sospetto di colite microscopica se IBS-D)

Terapia

Per ottenere una miglior aderenza al trattamento del paziente è molto importante instaurare un rapporto di fiducia, rassicurandolo sulla benignità della patologia e usando anche tecniche non verbali come l'ascolto senza interruzione, il contatto visivo e l'assunzione di una postura aperta e rilassata; si deve poi impostare la terapia in base al tipo e alla severità dei sintomi⁴. Il primo approccio è rappresentato dalla modificazione dello stile di vita, con una sufficiente idratazione, un'attività fisica consona all'età e alla possibile *compliance* del paziente, l'utilizzo del bagno in modo corretto, al mattino dopo colazione, assumendo una posizione leggermente accovacciata, per sfruttare il riflesso gastrocolico e il torchio addominale, rendendo più agevole la defecazione (specie per i pazienti stitici). Fondamentale risulta un corretto intervento nutrizionale (dieta NICE, *National Institute of Health and Care Excellence Diet*) caratterizzata da pasti regolari, non abbondanti, con pochi grassi, poche fibre alimentari insolubili, no caffeina, no cibi irritanti come spezie, alcool, cibi meteorizzanti e prodotti caseari o latte, e una supplementazione con fibra se carente; va ricordato che un aumento della fibra alimentare può peggiorare il gonfiore, il dolore addominale e la produzione di gas, quindi è necessario sostituirla con fibre solubili, inizialmente a basso dosaggio, con un graduale aumento fino a 30 g circa al giorno.

Molti pazienti (fino all'84%) riferiscono di un peggioramento dei sintomi dopo l'assunzione di alcuni cibi e credono quindi di avere un'allergia alimentare, tanto che fino al 62% autolimitano la dieta senza assistenza di un dietologo o di un nutrizionista. In realtà più spesso si tratta di un'intolleranza ad alcuni cibi "trigger" (ad es. prodotti caseari, caffè, frutta, grano, vegetali, bevande zuccherate) che possono: scatenare un'ipersensibilità immunomediata; interagire direttamente con cellule neuronali o mastcellule (ad es. molecole bioattive come salicilati, glutamati, amine); provocare una distensione luminale per effetto osmotico, come nel caso di carboidrati a catena corta poco assorbiti (oligo-di-monosaccaridi e polioli fermentabili, FODMAP), che inducono una rapida fermentazione, scatenando una risposta infiammatoria e un aumento della permeabilità intestinale.

L'utilizzo di una dieta *Low FodMap* (LF) per circa 6-8 settimane, con successiva reintroduzione graduale degli alimenti, può portare a un miglioramento dei sintomi, ma con la possibilità di incorrere in carenze nutrizionali se non sottoposti a controlli specialistici, anche alla luce di recenti studi che hanno dimostrato marcati cambiamenti del microbiota con riduzione di proprietà prebiotiche durante la dieta LF⁵.

I pazienti che non rispondono alla dieta LF potrebbero trovare beneficio da un breve periodo di dieta priva di glutine, specie se sono portatori di IBS-D o se presentano una predisposizione genetica per la malattia celiaca HLA-DQ8-DQ2 positivi, per probabile alterazione della barriera intestinale.

Terapia per il dolore

Agenti antispastici (anticolinergici o agenti bloccanti il canale del calcio) come otilonio bromuro, mebeverina, trimebutina e diciclovina ecc., che rilassano la muscolatura con beneficio sul dolore addominale, sono raccomandati per una terapia a breve termine (anche per possibile tachifilassi); effetti collaterali: secchezza delle fauci, vertigini, visione offuscata

Antidepressivi: agiscono anche a basso

dosaggio come neuromodulatori sull'asse intestino-cervello, quindi sulla percezione dei sintomi, sull'umore e sulla motilità intestinale, riducendo il dolore, il *bloating* e la somatizzazione con un'azione periferica e centrale non ancora chiarita.

In caso di stipsi è corretto usare un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI: dulaxotina, sertralina, escitalopram, ecc.) per la sua azione di procinetico, in caso di IBS-D deve essere utilizzato un triciclico (TCAs: amitriptilina, clomipazina, ecc.) che tende a ridurre il transito intestinale.

Terapia per la stipsi

Farmaci di primo livello sono:

Lassativi osmotici come **Macrogol** (da preferire a lattulosio per minor effetto meteorizzante) sono il primo approccio terapeutico; aumentano le evacuazioni e migliorano la consistenza delle feci, ma in genere agiscono meno sul dolore o sul *bloating*.

Farmaci di secondo livello sono:

Linacotide: agonista della guanilato ciclasi C, non solo aumenta la produzione di fluidi e secrezioni intestinali e accelera la peristalsi, ma agisce anche sul dolore riducendo l'ipersensibilità viscerale; è stata approvata dall'*European Medicine Agency* (EMA) per la terapia della IBS-C.

Prucalopride: agonista dei recettori 5HT₄, con profilo molto selettivo e sicuro, con azione procinetica indicato nella stipsi cronica, ma con pochi trial per IBS-C.

Terapia per la diarrea

Loperamide: agonista recettore μ -oppioidi che riduce la peristalsi, prolungando il tempo di transito e riducendo la secrezione di fluidi nel lume intestinale; di facile reperibilità e di basso costo, deve però essere utilizzato come *first-line therapy*, personalizzando la dose in base alla risposta e per brevi periodi; effetti collaterali possono essere crampi, nausea, stipsi e gonfiore.

Colestiramina: sequestrante sali biliari, a supporto di un possibile ruolo il malassorbimento degli acidi biliari nella fisiopatologia

della IBS-D; l'uso deve essere a breve termine per una possibile interferenza con assorbimento di grassi e vitamine liposolubili A-D-K.

Rifaximina (antibiotico minimamente assorbito ad ampio spettro con basso rischio di antibiotico resistenza): utilizzato a pieno dosaggio per 2/3 settimane, riduce la carica batterica intestinale e aumenta la presenza di bifidi, riducendo il dolore, il *bloating* e rendendo le feci più compatte; può essere utilizzato anche nelle recidive. Approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per trattamento IBS-D.

Gelsectan: è un dispositivo medico, formato da xiloglucano (oligomeri di zuccheri di origine vegetale, costituiti da unità di xilosio che non vengono digerite nell'uomo, presenti in frutta, verdura, latte e miele) + proteine vegetali (proteine di piselli ed estratti di semi di uva) e xilo-oligosaccaridi (XOS) con azione prebiotica; lo xiloglucano e le proteine vegetali formano un film stratificato sulla mucosa intestinale, agendo come barriera biologica protettiva sulle giunzioni intercellulari e impedendo l'ingresso di agenti nocivi, con miglioramento della diarrea e dei sintomi associati, specialmente il dolore addominale.

Terapia con probiotici

Molti sono i lavori presenti in letteratura sull'utilizzo dei probiotici nella IBS, anche se molti presentano alcuni *bias* nelle pubblicazioni (scarsa potenza statistica, eccessiva eterogeneità nelle dosi e formulazioni utilizzate, meta-analisi discordanti).

In generale i probiotici mostrano un'efficacia nel miglioramento dei sintomi e nella prevenzione delle recidive sintomatiche, ma i benefici sono ceppo e sintomi specifici, e i risultati ottenuti con un ceppo non sono generalizzabili ad altri. Nella scelta di un probiotico, i fattori più importanti sono il tipo di patologia e il ceppo di probiotico; è quindi consigliato l'utilizzo di probiotici di provata efficacia.

Terapie alternative

Trattamento non farmacologico, come supplementi dietetici, prodotti di erboristeria,

omeopatia, agopuntura, riflessologia, ipnoterapia, psicoterapia cognitivo-comportamentale, possono talvolta dare risultati positivi; sono usati in genere con adiuvante piuttosto che in sostituzione di farmaci convenzionali, ma con pochi lavori scientifici di supporto.

In conclusione

Nella gestione della IBS è fondamentale instaurare un rapporto di fiducia reciproco medico-paziente.

Non essendo nota la patogenesi della malattia, le scelte terapeutiche nell'IBS sono mirate a risolvere i sintomi predominanti, basandosi su due criteri valutativi: efficacia vs sicurezza. Nella scelta di un probiotico, i fattori più importanti sono il tipo di patologia e il ceppo di probiotico (utilizzare solo probiotici di provata efficacia). In alcuni pazienti può essere utile una dieta specifica (ad es. *Low Fodmap*), una valutazione dietetica e una terapia non farmacologica.

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara di non aver alcun conflitto di interesse.

Bibliografia:

- Lowell RM, Ford AC. *Global prevalence of, and risk factors for, Irritable Bowel Syndrome: a meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:712-21.
- Mearin F, Lacy BE, Chang I, et al. *Bowel disorders*. Gastroenterology 2016;150:1393-407e%.
- Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. *Identificaion o fan intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2017;152:111-23.
- Ford A, Moayyedi P, Chey WD, et al. *American college of gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2018;113:1-18.
- Mitchel H, Porter J, Gibson PR, et al. *Implementation of a diet low in FODMAPs for patients with irritable bowel syndrome - directions for future research*. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:124-39.