



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

Indagine Rivista SIMG 2015

Studio App.Ter

Aderenza Terapeutica

Herpes Zoster

Ipercolesterolemia Familiare

Influenza B

Fibrillazione Atriale

Disturbi Muscolo-Scheletrici Lavoro-Correlati

Psoriasi del Cuoio Capelluto

Carcinoma Basocellulare

Scompenso Cardiaco

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

5
2015

www.simg.it

Direttore Responsabile

Claudio Cricelli

Direttore Editoriale

Alessandro Rossi

Direttore Scientifico

Giuseppe Ventriglia

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale
Via Del Pignoncino 9/11 • 50142 Firenze
Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315
segreteria@simg.it • www.simg.it

Copyright by

Società Italiana di Medicina Generale

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
Info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina*Andrea Tognelli*

Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione*Lucia Castelli*

Tel. 050 31 30 224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione*Massimo Arcidiacono*

Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**Progetto App.Ter: sostenere l'aderenza e la continuità terapeutica nella cura dell'ipertensione arteriosa in Medicina Generale**

G. Medea, D. Parretti 3

Aderenza e Medicina Generale

S. Giustini, A. Garzitto 10

La prevenzione vaccinale dell'Herpes Zoster in Italia.**Una risorsa per i cittadini. Un'opportunità per la Medicina Generale**

A. Rossi, L. Spicola, L. Galvano 14

Il Progetto SIMG per la precoce identificazione e appropriata gestione dell'ipercolesterolemia familiare

G. Medea, D. Parretti 17

Sciatica, statine o altro?

I. Paolini, F. Fichera, C. Stramenga, V. Moretti 21

Influenza B e il nuovo vaccino quadrivalente

A. Sessa 24

Fibrillazione atriale e mancato uso della TAO: entità del fenomeno e motivazioni.**Survey in Lombardia**

G.M. Giambuzzi, A. Filippi, G. Giunti, C. Zani 29

HS-Newsletter - Insetto Speciale**I disturbi muscolo-scheletrici lavoro-correlati negli addetti alle professioni sanitarie: cause, sintomi, rimedi**

E. Roggla, F.M. Gobba, C. Rovesta, G.M. Galeazzi, D. Monzani 35

Bifonazolo crema 1% nella tinea pedis interdigitale lieve e moderata: efficacia di una molecola storica in una casistica di 110 pazienti

C. Gianni 43

Lo screening della fibrillazione atriale in Medicina Generale misurando la pressione

G. Ermini 47

La psoriasi del cuoio capelluto

G. Girolomoni 49

Prescrizione di statine: Nota 13, evidenze scientifiche e buona pratica clinica

D. Parretti, D. Battigelli 52

Importanza della terapia broncodilatatrice nelle patologie respiratorie croniche ostruttive

G. Bettoncelli 59

Clopidogrel e stroke

D. Parretti 61

La gestione dell'ipercolesterolemia nel paziente ad alto rischio cardiovascolare

F. Colivicchi 65

La gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia

D. Parretti 69

Automisurazione pressoria domiciliare

F.L. Albini, M. Facchini 71

La gestione clinico-pratica del carcinoma basocellulare, dalla diagnosi**al follow-up**

V. De Giorgi, I. Savarese, A. Gori, A. D'Errico, M. Grazzini, F. Papi 77

Riconoscere e valutare lo scompenso cardiaco:**dalla clinica alla diagnostica di laboratorio e strumentale**

D. Parretti, G. D'Ambrosio 89



Gerardo Medea¹, Damiano Parretti²

¹ Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG; ² Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

Progetto App.Ter: sostenere l'aderenza e la continuità terapeutica nella cura dell'ipertensione arteriosa in Medicina Generale

Introduzione e rationale scientifico

Molte indagini osservative confermano ormai in maniera inequivocabile che nell'ambito della gestione delle patologie croniche il problema cruciale per ottenere buoni risultati di salute è l'aderenza, la persistenza e la compliance ai trattamenti (farmacologici o meno) assegnati ai pazienti. Infatti, l'assunzione saltuaria dei farmaci è inutile (cioè inefficace) ed essa, insieme alla "non-assunzione", è responsabile di un possibile aggravamento della patologia, della comparsa di complicanze con un maggior peso economico per il SSN e, in definitiva, di una peggiore qualità di vita per il paziente.

Una recente e autorevole ricerca osservazionale-retrospettiva, ad esempio, realizzata dall'istituto di ricerca Health Search nel 2009 e pubblicata sulla Rivista *Circulation* (Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients*. *Circulation* 2009;120:1598-605) ha dimostrato che i soggetti con nuova diagnosi di ipertensione, liberi da altre malattie cardiovascolari, con un'aderenza ottimale alla terapia antipertensiva, sono a minor rischio di sviluppare eventi cardiovascolari se confrontati con soggetti che utilizzano sporadicamente gli stessi farmaci, con una riduzione del rischio relativo del 38% rispetto ai

soggetti con bassa aderenza (HR = 0,62; 95% IC 0,40-0,96; p = 0,032).

Il problema dell'aderenza alle terapie farmacologiche è assai complesso e governato da numerose variabili, che coinvolgono aspetti clinici, farmacologici, psicologici, culturali e sociali. Tra i tanti problemi riteniamo che frequenti e ingiustificati switch terapeutici tra generici all'interno del flusso prescrittivo potrebbero concorrere a una ridotta *compliance/aderence* ai trattamenti dei pazienti cronici.

Già nel 2014 il progetto Con.Ter (<http://www.progettoasco.it/conter-progetto-analisi-continuita-terapeutica-in-medicina-generale/>) aveva esplorato con un'indagine originale (per metodi e strumenti) il problema dei flussi prescrittivi tra generici, concludendo tra l'altro che lo switch tra questi farmaci è stato registrato nel 33% di tutti i casi di sostituzione e che, in questa situazione, tra i motivi di insoddisfazione del paziente (72/1448 pari al 5,1% degli intervistati) vi erano la sensazione di diversa efficacia, la comparsa di effetti collaterali, allergia e il diverso package.

Il problema deve essere attentamente tenuto in considerazione da parte del medico curante, poiché non è garantita la bioequivalenza terapeutica tra due farmaci generici (lo è, invece, tra il farmaco brand originatore e i suoi equivalenti).

Il progetto Con.Ter, realizzato nel corso dell'anno 2014, prevedeva tuttavia una seconda fase di sviluppo con l'ambizioso e affascinante obiettivo di mettere a punto strumenti e modalità operative a supporto dei medici e dei pazienti (anche tra loro interagenti), per migliorare l'aderenza ai trattamenti e quindi gli output e gli outcome della malattia.

È stata così ideata e realizzata nel 2015 una nuova iniziativa chiamata "App.Ter" (APPropriatezza TERapeutica) la quale, prendendo a pretesto l'ipertensione arteriosa, una patologia molto frequente nell'ambito delle cure primarie (ogni medico di medicina generale, MMG, con 1.500 assistiti ha in carico tra i 300 e i 400 pazienti affetti da questo problema) ha cominciato a porre le premesse per raggiungere l'ambizioso obiettivo.

Nonostante la disponibilità di terapie efficaci e sicure e di linee guida ed evidenze inconfutabili sull'argomento, nel nostro Paese solo il 37% della popolazione ipertesa raggiunge un adeguato controllo pressorio*.

E i motivi sono legati essenzialmente a una scarsa aderenza ai trattamenti, all'inerzia terapeutica e all'insufficiente ricorso alle terapie di associazione. In taluni

* Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. *Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension*. *J Hypertens* 2012;30:1065-74

casi si può trattare di una “semplice e in buona fede dimenticanza” circa la corretta assunzione delle terapie croniche. A ciò si aggiunge anche un altro fattore: la scarsa conoscenza del proprio controllo pressorio, poiché sono ancora pochi i pazienti che si sottopongono all’automonitoraggio domiciliare della pressione oppure che, pur facendolo, non comunicano tali risultati al proprio medico curante.

Lo scenario che da questo punto vista offre l’osservatorio nazionale sui farmaci OSMED (OSMED. *L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2012) è sconsigliante: la percentuale di pazienti ipertesi aderenti (> 290 Unità posologiche/anno) raggiunge nel 2011 solo il 61%, con una crescita rispetto all’anno precedente solo di 1,5 punti in percentuale. La situazione è leggermente migliore nei pazienti con comorbidità, ma è lungi dall’essere soddisfacente e tale da mettere in sicurezza i pazienti (Fig. 1).

Obiettivi e strumenti di indagine del progetto App.Ter

Il progetto App.Ter (realizzato da SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie con il contributo di Zentiva – Gruppo Sanofi) si pone l’obiettivo complessivo di migliorare output e outcome clinici (cioè il raggiungimento dei target pressori ottimali) dei pazienti ipertesi attraverso l’uso di strumenti di monitoraggio e di supporto alla comunicazione/interazione

tra paziente e medico curante, consentendo un flusso bidirezionale col fine ultimo di migliorare gli hard endpoint della malattia (incidenti cardiovascolari).

Gli obiettivi specifici sono, invece:

- consentire al MMG un monitoraggio dei pazienti ipertesi circa l’aderenza ai trattamenti per l’ipertensione e il livello di raggiungimento dei target terapeutici;
- migliorare l’aderenza ai trattamenti per l’ipertensione e il raggiungimento dei target pressori con idonei strumenti di interazione tra medico e paziente;
- valutare il grado di soddisfazione, circa le metodiche utilizzate e i risultati, dei MMG e dei pazienti coinvolti.

Nella prima fase del nuovo disegno e in premessa a tutta l’impalcatura progettuale, ci siamo posti l’obiettivo di indagare con una nuova survey, in quale misura si verificano switch terapeutici da un farmaco antipertensivo brand (originatore) vs un equivalente o da un equivalente brand vs un diverso equivalente brand e se essi hanno causato dei problemi al paziente (ad es. minore aderenza ai trattamenti, confusione nelle terapie, ecc.). Sono stati allo scopo invitati in un corso master (Firenze, 14 febbraio 2015) 12 MMG in rappresentanza di tutte le regioni Italiane, i quali hanno poi coinvolto ciascuno 10 colleghi nelle rispettive province (Tab. I).

Ogni MMG ha effettuato un numero minimo di 10 interviste a pazienti ipertesi (sono state raccolte complessivamente 1.451 interviste). Come per il progetto Con.Ter, i MMG sono stati supportati da un software

TABELLA I.

Province italiane coinvolte nella survey del progetto App.Ter.

Alessandria
Aosta
Cagliari
Caserta
Catania
Genova
Latina
Pavia
Pesaro
Pordenone
Potenza
Teramo

appositamente realizzato che, utilizzando i dati della cartella clinica del MMG, si è incaricato di:

- selezionare i pazienti con la diagnosi di ipertensione che avevano ricevuto, nei precedenti 7 giorni, almeno “una” prescrizione di un farmaco generico o equivalente (qualsiasi brand) per la terapia dell’ipertensione e per la quale si era verificato in passato (due anni precedenti) almeno uno switch terapeutico identificato attraverso il cambio del codice AIC;
- selezionare in modo random uno dei farmaci antipertensivi prescritti rispetto al quale basare l’intervista (nel caso di poli-terapie);
- proporre in sequenza automatica e logica le 11 domande dell’intervista;
- inviare i dati (anonimi) al server centrale per l’immediata elaborazione degli stessi.

I risultati della survey sono di seguito esposti e commentati e saranno ufficialmente presentati nel corso del prossimo Congresso nazionale SIMG (Firenze, 27 novembre 2015).

Risultati

67 MMG hanno intervistato 1.451 pazienti ipertesi (con una media di 24 interviste per

FIGURA 1.

Percentuale di pazienti aderenti alla terapia con antipertensivi in soggetti con specifiche indicazioni al trattamento (OSMED 2012).

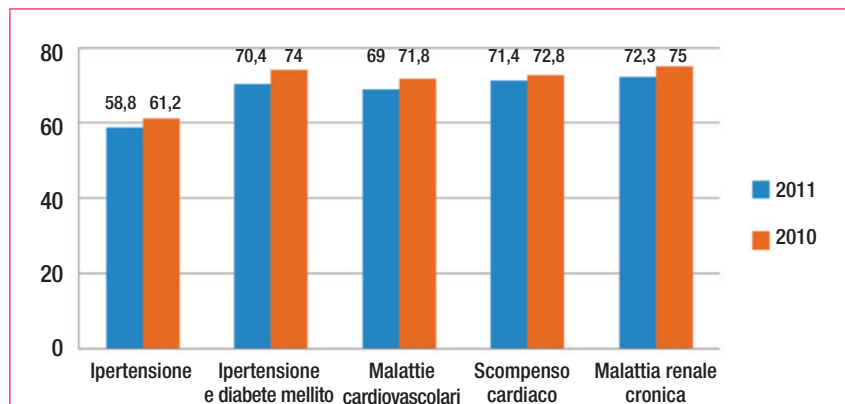
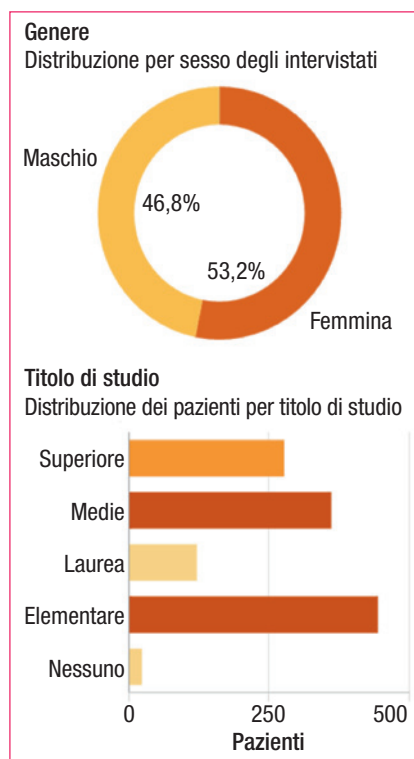


FIGURA 2.

Caratteristiche generali dei pazienti intervistati nel progetto App.Ter.



MMG). Le caratteristiche demografiche della popolazione intervistata sono rappresentate nella Figura 2. L'età media dei pazienti è risultata di 70 anni (53,2% femmine), per il 30,6%, con un titolo di studio "elementare" e per il 24,9% "medio"; il numero medio di molecole per l'ipertensione assunte dalla coorte di pazienti è risultato pari a tre.

Il 50,2% degli intervistati dichiara che nel corso dell'ultimo anno ha verificato o gli è stato notificato che la pressione è meno controllata (N = 729\1451) (Fig. 3). Relativamente al significato di "pressione meno controllata", abbiamo deciso di non approfondire il problema, ma di basarci esclusivamente sulle generiche, ma importanti sensazioni dei pazienti.

La domanda "Le capita di dimenticare di assumere farmaci per l'ipertensione?" (Fig. 4), rivolta all'intera coorte di pazienti ipertesi, è cruciale per ottenere qualche dato circa la compliance ai trattamenti antipertensivi. Ebbene su 1.451 intervistati, ben il 41,2% ammette di dimenticarne l'as-

FIGURA 3.

Risposte alla domanda 1 (Nell'ultimo anno ha verificato o le è stato detto che la sua pressione è meno controllata?).

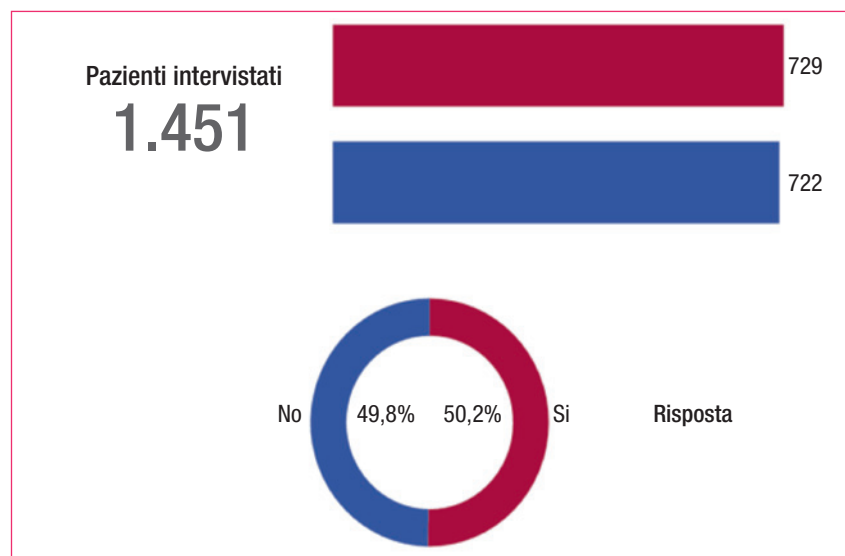
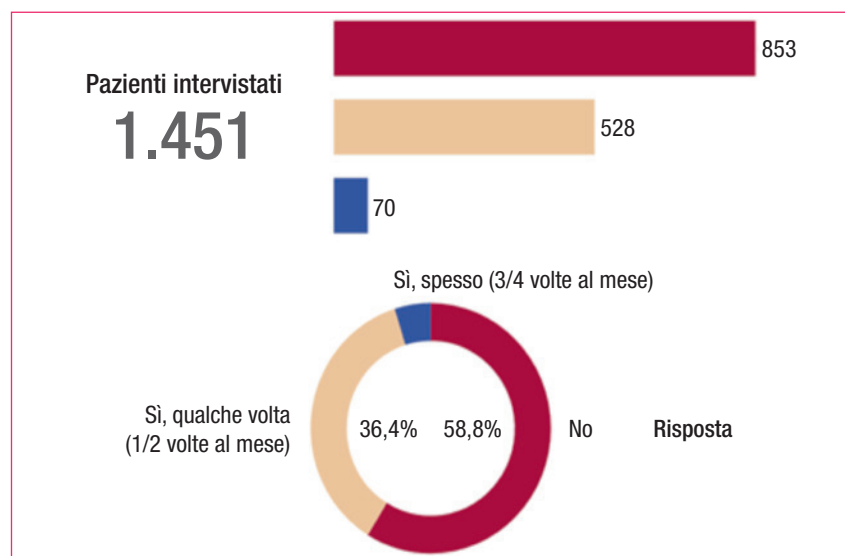


FIGURA 4.

Risposte alla domanda 10 (Le capita di dimenticare di assumere farmaci per l'ipertensione?).



sunzione da 1-2 volte a 3-4 volte al mese (N = 598).

Il 40,8% del campione dichiara di aver rifiutato la proposta del farmacista di sostituire con un equivalente (e in qualunque modalità cioè sia *originator* vs equivalente, sia tra due equivalenti) un farmaco per l'ipertensione, ben il 31,8% invece l'ha accettata; solo il 27% dei pazienti non ha mai ricevuto nessuna proposta di switch (Fig. 5).

Per i 461 pazienti nei quali si è verificato uno switch (31,8% del totale), nella grande maggioranza dei casi esso si è realizzato nella modalità *originator* verso generico o equivalente e nei restanti casi tra due generici (Fig. 6).

Sempre nello stesso gruppo di 461 pazienti che hanno accettato la sostituzione, circa il 55% dichiara di non aver avuto problemi a seguito della stessa, mentre il 25% riferisce

FIGURA 5.

Risposte alla domanda 2 (Il farmacista le ha mai proposto di cambiare qualcuno dei suoi farmaci per l'ipertensione?).

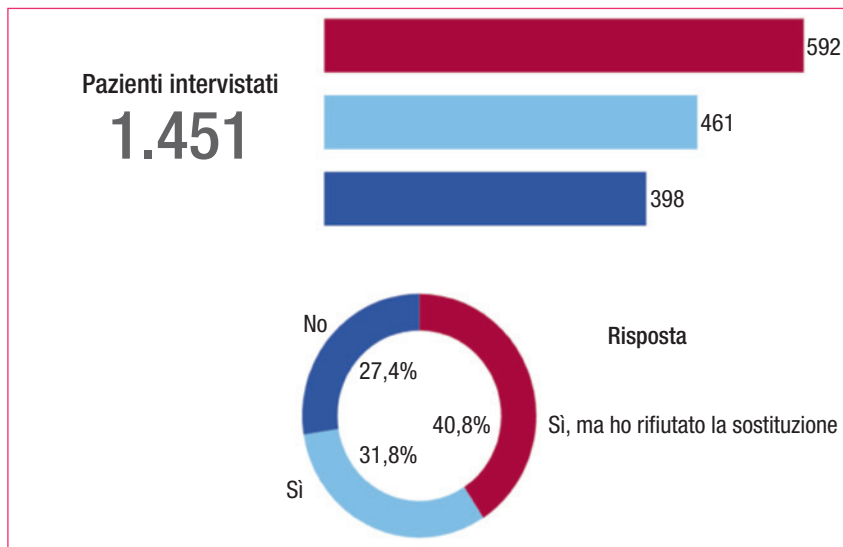
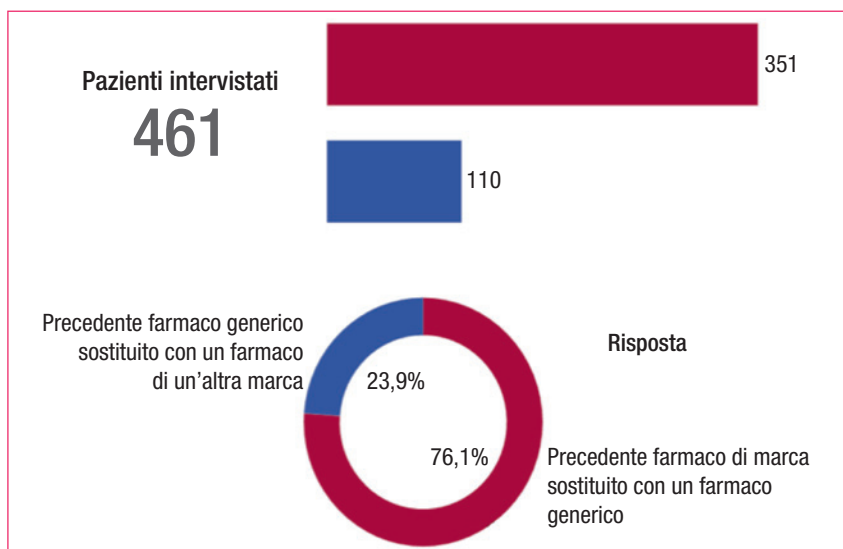


FIGURA 6.

Risposte alla domanda 3 (Con quale modalità è avvenuta la sostituzione?).



di aver riscontrato confusione e difficoltà a riconoscere le diverse confezioni. Solo il 13% di 461 pazienti dichiara, invece, una sensazione di minor efficacia terapeutica. Percentuali più piccole hanno ricevuto le risposte combinate e la comparsa di effetti avversi (1,3%) (domanda 4).

I sottogruppi di pazienti che hanno dichiarato un qualsiasi problema a seguito della terapia con generici (tra i soggetti che hanno avuto uno switch [N = 210, domanda 4] e tra quelli

che assumono farmaci generici per l'ipertensione [(N = 70, domanda 8)], tutti identificano nella stragrande maggioranza dei casi (50 e 75% rispettivamente) il medico curante, quale il soggetto che meglio e più di tutti lo potrebbe prevenire o risolvere.

Discussione

Pochissime indagini sono state effettuate in Italia per indagare le cause e le moda-

lità con le quali all'interno del flusso prescrittivo si verificano switch terapeutici e circa l'informazione dei cittadini sui farmaci generici. Una di questa è stata proprio la survey del progetto Con.Ter (Con.Ter: progetto di analisi della Continuità Terapeutica in Medicina Generale, <http://www.progettoasco.it/conter-progetto-analisi-continuita-terapeutica-in-medicina-generale/>).

Certamente nessuna indagine di questo tipo è stata condotta dal punto di vista della terapia antipertensiva. La survey del progetto App.Ter rappresenta perciò un'assoluta novità. Come la precedente del progetto Con.Ter, anche la survey App.Ter ha ottenuto un elevato numero di risposte grazie alle nuove, semplici e rapide modalità di gestione dell'intervista e del flusso di dati. A differenza di altre indagini (effettuate in genere da agenzie esterne) le interviste sono state infatti effettuate direttamente dai medici curanti dei pazienti, con il vantaggio di ottenere informazioni più precise e affidabili. Il paziente non è sempre in grado di ricordare perfettamente e consapevolmente cosa è accaduto in farmacia se non è guidato da un operatore che conosce le premesse che hanno portato alla prescrizione stessa e il contesto socio-culturale del paziente; il sistema di raccolta dati, inoltre, ha garantito una perdita pressoché nulla di dati, che sono altamente probabili con altri e più arcaici sistemi.

Il risultato più eclatante della nostra survey è che è molto alta poi la percentuale (72,6%) di soggetti che hanno ricevuto dal farmacista una proposta di sostituzione di almeno uno dei farmaci per l'ipertensione, alcuni rifiutandola (40,8%), altri accettandola (31,8%). Ciò tuttavia è normale e logico: va ricordato infatti che il farmacista in caso di presentazione di una ricetta con la prescrizione di un farmaco *branded* è obbligato per legge a proporre al cliente la sostituzione con un generico o equivalente a minor costo, qualora esso sia in commercio.

Tuttavia switch frequenti e ingiustificati e soprattutto tra generici, non giovano alla compliance/aderenza terapeutica e possono creare, in qualche caso, problemi al paziente, non danno certezze circa

l'efficacia terapeutica, poiché come già discusso in premessa, non è garantita la bioequivalenza tra generici. Riteniamo che per evitare queste criticità sia importante una corretta comunicazione tra medico e paziente, al quale dovrebbe essere spiegato in modo semplice "il flusso prescrittivo", le eventuali criticità e le armi a sua disposizione per evitarle. In pratica: se al momento non è possibile impedire le sostituzioni da parte del farmacista, almeno limitiamo i danni attraverso un intervento consapevole del paziente.

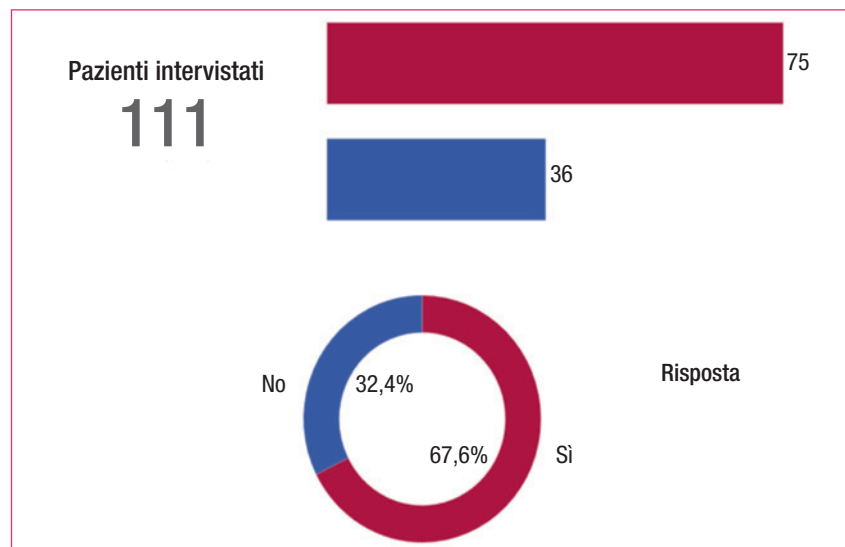
Nelle risposte dei pazienti alla prima domanda circa la normalità o meno dei valori pressori, il 50,2% riferisce uno scarso controllo degli stessi, come si evince peraltro anche in molti studi osservazionali. Le ragioni di tale insuccesso sono molte e complesse, ma qualche spunto di riflessione ci è stato fornito dalla nostra survey. L'analisi per sottogruppi, per esempio, rivela che tra i soggetti che hanno accettato comunque una sostituzione di uno o più farmaci antiipertensivi (N = 461) (sia *originator branded* vs equivalente che equivalente vs equivalente) la percentuale di scarso controllo è più alta (56,6%) sia rispetto a quelli dell'intera coorte (50,2%, N = 1491) sia rispetto al gruppo che invece non l'ha accettata (52,7%; N = 990); un dato che *confermerebbe come gli switch tra farmaci generici non gioverebbero al raggiungimento degli outcome clinici*.

Se addirittura andiamo a indagare il sottogruppo di pazienti (N = 111) in cui si è verificato uno switch tra due equivalenti, la percentuale di possibile insuccesso sale al 67,6% (53,2% nel gruppo da *originator branded* vs equivalente ([N = 355]) (Fig. 7).

È interessante invece rilevare che tra i due generi, le donne si oppongono alla proposta del farmacista in percentuale leggermente più alta (42,2%) rispetto agli uomini (39,2%). E per quanto riguarda il titolo di studio, i soggetti laureati respingono o accettano la proposta di switch del farmacista in percentuali più alte rispetto al gruppo con titolo di studio di licenza elementare (46,7% e 38,3% dei laureati vs 42,9% e 32,6% con titolo di studio di licenza elementare, rispettivamente) (Figg. 8, 9).

FIGURA 7.

Percentuale di soggetti che dichiarano uno scarso controllo dei valori pressori nel sottogruppo di coloro che hanno ricevuto uno switch tra due generici o equivalenti (Domanda 1: Nell'ultimo anno ha verificato o le è stato detto che la sua pressione è meno controllata?).



Sorprende anche l'alta percentuale di soggetti (40%) che ha rifiutato la sostituzione (sia da *originator branded* verso generico o equivalente sia tra due generici).

La nostra survey non prevedeva di indagare le ragioni di questa scelta, ma è probabile che in tal caso abbiano pesato (tenuto conto delle risposte maggioritarie emerse nelle domande 5 e 9) le indicazioni ricevute da parte del proprio medico curante. A conferma che una buona comunicazione medico-paziente è determinante per evitare problemi nel flusso prescrittivo dei medicinali.

La modalità di sostituzione più frequente (oltre il 76% dei casi) è quella tra *originator branded* vs generico o equivalente, ma vi è anche una discreta quota di switch tra generici (23,9%) che desta qualche perplessità. Infatti i test di bioequivalenza sono eseguiti tra il singolo prodotto equivalente e il brand originatore. Ciò però non garantisce che due generici siano tra loro bioequivalenti, perché non vengono eseguiti test di bioequivalenza tra farmaci generici.

Il problema più frequentemente dichiarato nel gruppo di soggetti in cui si è verificata una qualsiasi sostituzione è stato la confusione e la difficoltà di riconoscere le diverse confezioni. Questo dato è di gran-

dissima importanza pratica, sia per le conseguenze cliniche (rischi di sovra- o sottodosaggi, errori nell'assunzione di farmaci, attribuzione impropria a un farmaco di effetti avversi in realtà causati da un'altra molecola) ed economiche (i pazienti potrebbero impropriamente farsi ricettare la stessa molecola equivalente, ma con un brand diverso). È indubbio, infine, che un paziente "terapeuticamente confuso" è anche molto meno motivato ad assumere con regolarità la terapia assegnata.

Non ci stupisce poi il fatto che il paziente ricerchi in quasi la metà dei casi (48,6%) la soluzione (domanda 6) e/o la prevenzione (domanda 5 e 9) a queste problematiche proprio nella figura del proprio medico curante, anche solo per il fatto che la gestione dell'ipertensione arteriosa e la prescrizione dei relativi farmaci è nella quasi totalità dei casi a carico del MMG.

Tra i soggetti che non hanno riferito recenti switch terapeutici (N = 990), è consistente la percentuale di coloro che dichiarano di utilizzare attualmente farmaci originatori branded (73,3%). Ciò ha una doppia chiave di lettura: se da un lato il paziente e/o il suo medico curante sembrano preferire la "continuità terapeutica" evitando switch (riducendo così il rischio di confondimenti), dall'altro il fenomeno potrebbe essere

FIGURA 8.

A) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta nel sesso femminile. B) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta nel sesso maschile (Domanda 2: Il farmacista le ha mai proposto di cambiare qualcuno dei suoi farmaci per l'ipertensione?).

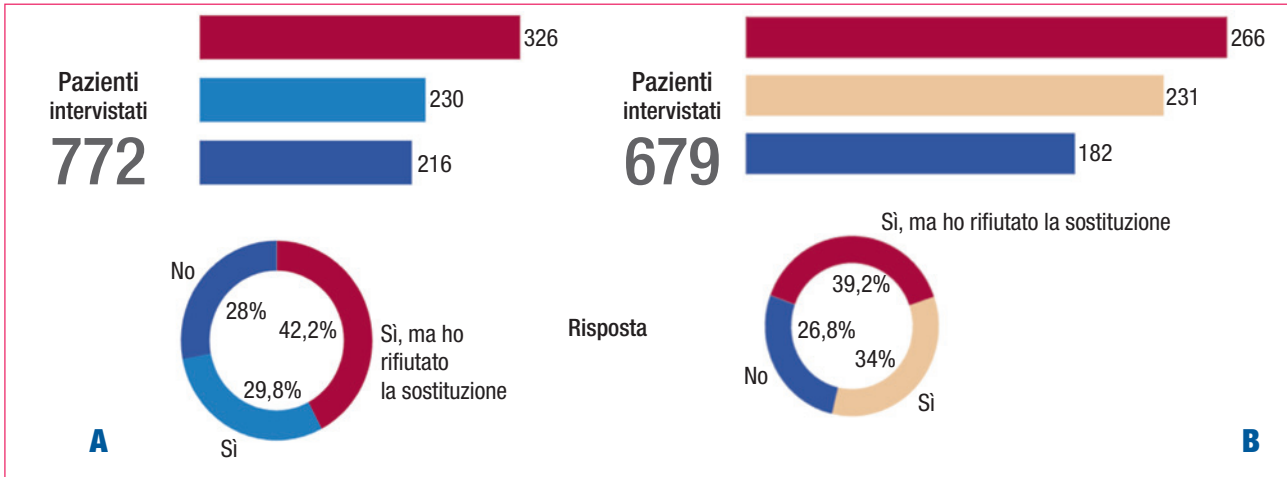
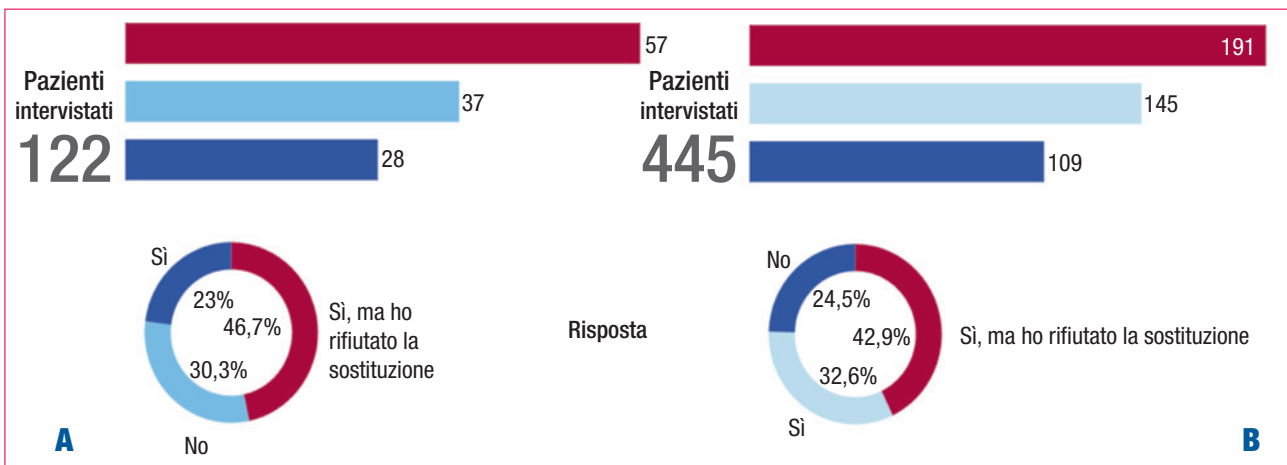


FIGURA 9.

A) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta per i titoli di studio "laurea". B) Comportamento dei soggetti intervistati rispetto alla proposta di sostituzione da parte del farmacista e modalità di risposta per i titoli di studio "licenza elementare" (Domanda 2: Il farmacista le ha mai proposto di cambiare qualcuno dei suoi farmaci per l'ipertensione?).



legato ancora a una certa diffidenza/scetticismo nei confronti dei farmaci generici. Ciò conferma il dato che vede la nostra Nazione con una delle più basse percentuali in Europa di confezioni di generici o equivalenti prescritte rispetto al totale (18%). Le cause sono da ricercare certamente in una mancata politica di sostegno culturale sui generici, centrata sulla corretta informazione ai cittadini oltre che di convincimento

“scientifico” dei medici, basato sulla formazione e sulla discussione nei luoghi e nei modi appropriati. Le incertezze su questo argomento sono così eclatanti che ancora oggi, a distanza di quasi vent’anni dall’introduzione in Italia dei farmaci generici o equivalenti (1996), esistono ancora molte incertezze semantiche. Molti degli stessi addetti ai lavori non conoscono o confondono, infatti, il significato di termini come “ON/OFF Patent”,

farmaco “originatore”, “copia”, “generico” o “equivalente”, e non hanno la consapevolezza che anche i farmaci generici sono comunque dei branded, poiché prodotti ognuno da una azienda farmaceutica esattamente come nel caso della molecola originatrice. Ciò è confermato anche dall’ultimo dato rilevato con la domanda 10); se in generale su 1.451 intervistati il 41,2% racconta di dimenticare l’assunzione da 1-2 volte a 3-4 volte al mese (N = 598), tale

percentuale aumenta nettamente (51,1%) nel sottogruppo (N = 461) che ha accettato uno switch terapeutico (di qualsiasi tipo) e addirittura sale al 55,8% in quello (N = 111) in cui si è verificato uno switch tra due generici.

Questo ci conforta nel continuare a perseguire le strategie dichiarate col progetto App.Ter al fine di elaborare metodi e strumenti, che attraverso un interscambio comunicativo tra medico e paziente, migliorino la compliance e l'aderenza ai trattamenti cronici.

Conclusioni

La survey collegata al progetto App.Ter ha fornito informazioni molto interessanti per comprendere alcune delle motivazioni che sono responsabili di una ridotta aderenza/compliance ai trattamenti cronici.

Si conferma anche una certa persistente diffidenza nei confronti del farmaco generico o equivalente: i dati ottenuti circa i flussi prescrittivi dei generici confermano la nostra convinzione di continuare nella politica di capillare informazione sui medici e

sui pazienti circa l'efficacia e la sicurezza dei farmaci generici e sui vantaggi connessi a un incremento del loro utilizzo, quali il risparmio per il paziente e il SSN, lo stimolo alla ricerca, all'innovazione, alla concorrenza e alla riduzione del prezzo dei farmaci.

Rimane, infine, ancora da sviluppare l'ultima parte del progetto App.Ter, vale a dire la messa a punto di strumenti di comunicazione/interazione medico-paziente per migliorare la gestione delle malattie croniche e i risultati di salute a essa collegati.

Aderenza e Medicina Generale

- Aderenza come elemento cruciale, soprattutto per i soggetti ad alto rischio
- Problemi
- Inadeguata prescrizione
- Inerzia terapeutica
- Scarsa continuità e aderenza

Antefatto

L'allungamento dell'età media di vita vede un aumento delle malattie croniche e il 65% della popolazione anziana con più di 65 anni ha una o più malattie croniche, come l'asma, il diabete, malattie cardiache e malattie renali¹. Componenti importanti nel management delle malattie croniche sono le prescrizioni farmacologiche e l'efficacia dei farmaci.

I benefici a lungo termine dipendono dall'aderenza alle prescrizioni dei farmaci², che viene definita come "la capacità delle persone di seguire le prescrizioni farmacologiche"³.

Le problematiche legate all'assunzione dei farmaci, come la difficoltà ad aderire ai regimi prescritti e gli effetti avversi degli stessi, possono essere più fastidiosi per i pazienti rispetto agli stessi trattamenti^{4,5}. La **non aderenza ai farmaci è un evento pericoloso per la salute**, riduce il benessere dei pazienti e aumenta i costi sanitari; negli USA la non aderenza ai farmaci causa circa 125.000 morti l'anno.

Inoltre anche la continuità terapeutica non è ottimale e sembra riguardare il primo

anno dopo l'evento, contribuendo in maniera negativa al grosso problema della non-aderenza farmacologica.

Premessa

L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende:

1. assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta);
2. persistenza terapeutica, ossia prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.

Migliorare l'aderenza e l'inerzia terapeutica si può anche se è difficile senza il supporto di altre figure professionali (ad es. infermieri e farmacisti facilitatori).

Gli studi che misurano sia l'aderenza all'assunzione che gli outcome di salute contribuiscono meglio a comprendere se il paziente aderisce all'assunzione dei farmaci.

Benché l'aderenza ai farmaci sia una problematica a livello mondiale, non esistono a tutt'oggi linee guida, raccomandazioni o indirizzi che ci portano in una direzione specifica.

Nonostante l'aumento di pazienti che assumono giornalmente più tipi di farmaci, ci sono minime evidenze a supporto di interventi che possono migliorare l'aderenza all'assunzione⁵. Tutti gli interventi valutati si sono avvalsi della collaborazione di farmacisti.

Gli approcci di intervento utilizzati sono stati:

1. adozione di un promemoria per i farmaci;
2. semplificazione del regime farmacologico;
3. educazione terapeutica;
4. telefonate per valutare l'aderenza ai farmaci;
5. counselling e counselling telefonico;
6. pianificazione degli orari di assunzione dei farmaci;
7. confezionamento personalizzato dei farmaci;
8. follow-up finalizzato per migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci.

La non aderenza

Le misure volte a facilitare l'aderenza dei pazienti all'assunzione dei farmaci dovrebbero essere considerate parte integrante della cura delle persone anziane; tuttavia la compromissione delle funzioni cognitive può compromettere in modo sostanziale il comportamento di aderenza.

I fattori che portano alla **non aderenza** si possono riassumere in:

- presenza di problemi psicologici, in particolare la depressione;
- presenza di disturbi cognitivi;
- trattamento di malattie asintomatiche;
- effetti collaterali del farmaco;
- mancanza di convinzione da parte del paziente sui benefici del trattamento;
- mancanza di conoscenze sulla malattia da parte del paziente,
- scarsa relazione fra medico e paziente;

- presenza di barriere per il trattamento;
- complessità del trattamento;
- eventuale pagamento del medicamento.

Migliorare l'aderenza nell'assistenza primaria

I metodi che possono essere usati per migliorare l'aderenza possono essere raggruppati in 4 categorie:

- l'educazione del paziente: non vi è dubbio che gli interventi educativi/informativi sulla famiglia e sul paziente possono avere un effetto favorevole sull'aderenza alla prescrizione;
- il miglioramento della comunicazione fra medico e paziente: l'aumento della comunicazione fra paziente e medico è la chiave di un'efficace strategia nel potenziare la capacità del paziente e della famiglia nel seguire il regime terapeutico;
- il miglioramento dello schema di trattamento: si basa sull'uso di contenitori di compresse, divisi in scomparti, nei quali suddividere i farmaci a seconda dell'ora di somministrazione. Il miglioramento prevede inoltre l'uso di farmaci a lento assorbimento, che riducono la somministrazione di più dosi nell'arco delle 24 ore;
- l'aumento delle ore nelle quali il medico è a disposizione del paziente: ritardare l'appuntamento con un paziente può avere come conseguenza diretta quella di una sospensione o di un diradamento della somministrazione di un farmaco, in attesa della visita.

Poiché molti fattori contribuiscono alla bassa aderenza all'assunzione farmaci e l'impiego di una sola strategia può non essere efficace per tutti i pazienti, è necessario adottare un sistema multifattoriale⁶⁷.

Un esempio per migliorare

Le malattie cardiovascolari sono il più elevato fattore di mortalità nel mondo.

Agli elevati costi sanitari che esse comportano sono da aggiungere i pesanti costi indiretti generati dalle perdite di produttività – perdite inflitte dalla stessa mortalità o dalle disabilità conseguenti. Di tutti

questi costi è responsabile in buona misura anche la non-compliance alla terapia farmacologica. A questo proposito, i dati di due studi indicano che una compliance di oltre il 75% consente una diminuzione nel numero degli eventi coronarici e degli infarti miocardici, mentre analisi retrospettive hanno mostrato che il tasso medio della compliance non raggiunge, in realtà, il 60%.

I costanti progressi compiuti nel trattamento della fase acuta dell'infarto miocardico (IMA) hanno determinato una consistente riduzione della mortalità intra-ospedaliera e un progressivo aumento del numero dei pazienti post-infartuati.

Per non vanificare nel breve-medio termine i risultati di tali interventi è necessario tuttavia garantire ai pazienti un'altrettanto efficace continuità terapeutica e assistenziale

FIGURA 1.

Trattamento farmacologico in seguito a un infarto miocardico acuto dal 2001 al 2006: una ricerca italiana in prevenzione primaria (da Filippi et al., 2009, mod.).

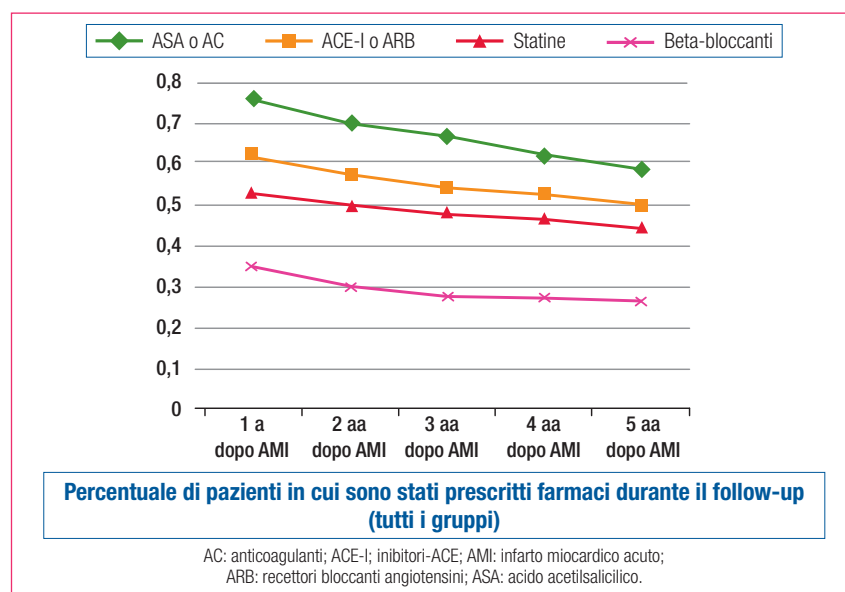


FIGURA 2.

Trattamento farmacologico in seguito a un infarto miocardico acuto dal 2001 al 2006: una ricerca italiana in prevenzione primaria (da Filippi et al., 2009, mod.).

	ASA	Beta-bloccanti	Statine	ACE-I o ARB
Mai prescritto	26,5%	61,5%	27,9%	33,7%
1 anno in 5	8,7%	7%	9,8%	6,4%
2 anni in 5	6,9%	5,4%	26,1%	7,7%
3 anni in 5	8,2%	5,4%	17%	7,5%
4 anni in 5	8,8%	5,1%	5,9%	9%
Tutti e 5 gli anni	40,9%	15,6%	13,3%	35,7%

ACE-I: inibitori-ACE; ARB: recettori bloccanti angiotensini; ASA: acido acetilsalicilico.

dopo la dimissione dalla fase acuta, anche nell'ottica di un uso razionale delle risorse. Purtroppo, in tale ambito le strategie non sono altrettanto definite e soprattutto non altrettanto ben implementate.

Da una survey nazionale condotta da medici di medicina generale (MMG) è emerso che la prescrizione delle terapie raccomandate nei soggetti con pregresso IMA è aumentata dal 2001 al 2006, ma resta ancora sotto-dimensionata. Particolarmente rilevante appare la scarsa utilizzazione dei beta-bloccanti e delle statine.

La percentuale di pazienti che seguiva il trattamento per tutti i 5 anni esaminati è risultata del 16% per i beta-bloccanti, del 41% per gli anti-aggreganti, del 36% per gli ACE-inibitori (o sartani) e del 13% per le statine⁸ (Figg. 1, 2).

Un paziente, per essere realmente consapevole – nella misura in cui può esserlo chi non sia un “tecnico” e sempre che lo stato di salute non lo impedisca – ha bisogno di disporre di adeguate conoscenze.

Al di là del personale bagaglio di base – che si dovrebbe accrescere attraverso un'articolata educazione sanitaria – la conoscenza dipende soprattutto dall'informazione data dai professionisti sanitari.

Crediamo fermamente che l'interazione con il sanitario debba incentrarsi su un flusso bidirezionale, tale da permettere al paziente di esternare dubbi, preoccupazioni ma anche di portare a conoscenza il professionista di elementi potenzialmente rilevanti per l'impostazione diagnostica o terapeutica.

Nell'odierno contesto di una medicina ipertecnologica e frammentata in una molteplicità di discipline, è comune il rilievo di insufficienza di dialogo con il paziente.

L'invocazione che da più parti si leva è di recuperare il rapporto con il malato, riguardandolo nella sua interezza e stabilendo con lui quella sintonia che alcuni bioeticisti chiamano “alleanza terapeutica”, altri negoziazione – per trasformare la conflittualità nascente nella relazione tra paziente e sanitario in un compromesso che soddisfi entrambi e permetta un'aperta collaborazione –, altri ancora *patient's centered care*^{9,10}.

Su questo solco si pone la pletorica serie di foglietti informativi – sempre più a vocazione enciclopedica – specifici per prestazione diagnostica o terapeutica¹¹.

FIGURA 3. L'audit clinico con MilleGPG.



FIGURA 4. Le aree critiche dell'assistenza.

Indicatore	Personale	LAP
Prevalenza diabete mellito tipo 2	6,96%	4,5%
Pazienti con almeno una registrazione di BMI negli ultimi 24 mesi	45,28%	80%
Pazienti con dato abitudine al fumo registrato	100%	90%
Pazienti con almeno una registrazione di emoglobina glicata negli ultimi 365 giorni	80,19%	60%
Pazienti con ultimo valore di emoglobina glicata < 7% negli ultimi 365 giorni	70,15%	50%
Pazienti con un esame di fondo oculare a/o una visita oculistica negli ultimi 27 mesi	74,53%	80%
Pazienti con almeno una valutazione dei polsi periferici negli ultimi 15 mesi	0%	30%
Pazienti con una misurazione di pressione arteriosa negli ultimi 365 giorni	48,11%	70%
Pazienti con ultimo valore di pressione arteriosa negli ultimi 365 giorni <= 130/80 mmHg	49,02%	40%
Pazienti con almeno un dosaggio della microalbuminuria negli ultimi 15 mesi	63,21%	60%
Pazienti con almeno un dosaggio della creatinemia negli ultimi 15 mesi	71,7%	70%
Pazienti con diagnosi di ipertensione con almeno una prescrizione di ACE-inibitori/Sartani negli ultimi 365 giorni	89,16%	90%
Pazienti con almeno una registrazione di colesterolo LDL negli ultimi 15 mesi	52,83%	70%
Pazienti con ultimo valore di colesterolo LDL negli ultimi 15 mesi < 100 mg/dl	45,45%	50%
Pazienti con vaccinazione antinfluenzale negli ultimi 365 giorni	0%	70%

FIGURA 5. Migliorare la qualità assistenziale.

Le cronicità

Nelle cronicità i sintomi, condivisi da molte patologie benché riconducibili a meccanismi fisiopatologici diversi, convergono spesso in sindromi cliniche comuni.

A queste sindromi è possibile rispondere mediante protocolli di assistenza definiti, il cui contenuto dovrà prevedere: indicazioni per una corretta valutazione; misure di trattamento generali (ad es. corretta postura, alimentazione, stili di vita adeguati ecc.); trattamenti farmacologici.

Le aree problematiche che più frequentemente richiedono interventi assistenziali sono rappresentate da situazioni che impediscono o limitano il normale svolgimento delle attività di vita, che sono caratterizzate da segni e sintomi ricorrenti quali: stipsi, diarrea, vomito problemi del cavo orale, disturbi respiratori, piaghe da decubito, ansia, depressione, dolore.

Possiamo fare di meglio, noi MMG?

Migliorare ancora la prescrizione attraverso:

1. sistemi telematici e informatici con "ricordo" (cellulare, Ipad, ecc.), ad esempio in Figure 3, 4, 5;
2. indicatori e standard personali (le reti);
3. audit personali;
4. ridurre inerzia terapeutica.

Migliorare l'aderenza:

- sperimentare nuove strategie;
- migliorare l'organizzazione di studio.

La valutazione della cartella clinica e l'introspezione dei dati risultano essenziali ai fini del miglioramento continuo della qualità assistenziale. Un aspetto particolarmente interessante della sezione appropriatezza statine riguarda la possibilità di identificare agevolmente i pazienti che hanno subito eventi cardiovascolari o sono diabetici, ma che non sono in trattamento con statine, oppure ancora quei pazienti che potrebbero essere affetti da una dislipidemia familiare e necessitare di una terapia con statine, pur non avendo subito eventi cardiovascolari e avendo un profilo di rischio cardiovascolare, valutato secondo l'algoritmo del Progetto Cuore ISS, relativamente basso.

- Singolo paziente ad alto rischio
- Popolazione assistita ad alto rischio (> 100 soggetti)
- Popolazione assistita ad alto rischio nei prossimi 10-20 anni di lavoro
- La popolazione assistita ad alto rischio della forma associativa/gruppo, ad esempio 50 MMG -> 6.500 pazienti -> circa 130 eventi/anno
- Vogliamo evitarne 30 nel 2011 e 300 nei prossimi 10 anni?

Bibliografia di riferimento

Banning M. *Older people and adherence with medication: a review of the literature*. Int J Nurs Stud 2008;45:1550-61.

Bonito V. *Negoziare oggi per agire domani*. Janus 2004;14:28-32.

Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, et al. *Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care*. J Cardiovasc Med 2009;10:714-8.

Haynes RB, Yao X, Degani A, et al. *Interventions to enhance medication adherence*. Cochrane Database Systematic Reviews 2005;4:CD000011.

Lamberto A, Levaggi R. *La comunicazione fra medico e paziente: aspetti di costo efficacia*. Politiche sanitarie 2004;1:52-9.

Negrini G, La Pietra L, Marchisio S. *L'informazione al paziente*. De Qualitate 2003;(lug-ago):49-54.

Ruppar TM, Conn VS, Russell CL. *Medication adherence interventions for older adults: literature review*. Res Theory Nurs Pract 2008;22:114-47.

Sabatè E, ed. *Adherence to Long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization 2003, pp. 1-209.

Williams A, Dunning T, Manias E. *Continuity of care and general wellbeing of patients with comorbidities requiring joint replacement: an Australian study* J Adv Nurs 2007;57:244-56.

Williams A, Manias E, Walker R. *Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review*. J Adv Nurs 2008;63:132-43.

Wolff JL, Starfield B, Anderson G. *Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly*. Arch Intern Med 2002;162:2269-76.

La prevenzione vaccinale dell'Herpes Zoster in Italia. Una risorsa per i cittadini Un'opportunità per la Medicina Generale

L'herpes zoster (HZ) è una patologia virale acuta dovuta alla riattivazione del virus varicella zoster (VZV) e caratterizzata da sintomi dermatologici e neurologici.

La riattivazione del virus nei gangli nervosi aumenta con l'età e con la presenza di deficit immunitari. La presenza di patologie croniche come BPCO e diabete sembra essere associata a un aumento di rischio di HZ.

L'incidenza di HZ è simile in tutta Europa, è correlata con l'età della popolazione e non presenta andamento stagionale ¹. In Italia si stimano circa 150.000 nuovi casi per anno. Circa una persona su quattro sviluppa HZ nel corso della vita e due terzi dei casi si sviluppano in individui sopra ai 50 anni di età ².

La complicazione più frequente è la nevralgia postherpetica (PHN), caratterizzata da "dolore persistente per almeno tre mesi dall'inizio della fase acuta" ³. Essa si verifica dal 2,6 al 27% dei casi in Italia ⁴ e determina un pesante impatto sulla qualità della vita del soggetto colpito. Il rischio di sviluppare PHN è direttamente proporzionale all'età. Sono riconosciuti come fattori predittivi di PHN la nevralgia prodromica, la gravità del dolore in fase acuta, l'HZ oftalmico, l'inabilità precedente all'insorgenza di HZ ⁵.

La gestione clinico terapeutica dell'HZ non è sempre soddisfacente in termini di risultati e rappresenta essa stessa una fonte di costi per il SSN.

Il vaccino anti-HZ

Dal 2006 è disponibile un vaccino vivo attenuato che ha dimostrato la propria efficacia nei confronti dell'incidenza di HZ, dell'impatto della malattia (*burden of illness*, BOI) e dell'insorgenza di PHN. Si tratta di un vaccino contenente almeno 19.400 unità formanti placche (PFU) di VZV del ceppo Oka/Merck, in pratica la stessa composizione del vaccino per la varicella, a concentrazioni molto superiori. Esso è indicato e registrato nella prevenzione di HZ e PHN nei soggetti di età superiore ai 50 anni. Una sintesi delle evidenze scientifiche relative a tale vaccino è già stata pubblicata su questa rivista ⁵. Ci limitiamo a richiamare i dati principali.

La sua efficacia clinica è stata dimostrata in due grandi trial clinici controllati, che hanno coinvolto 38.000 soggetti oltre i 60 anni ⁶ e 22.000 soggetti tra 50 e 59 anni ⁷.

Lo studio *Shingle Prevention Study* ha dimostrato, in soggetti oltre i sessanta anni di età, un'efficacia complessiva sul carico di malattia (BOI) del 61,1%; sull'incidenza di HZ del 51,3%; sull'incidenza di PHN del 66,5%. Lo studio ZEST (*Zoster Efficacy and Safety Trial*), coinvolgendo oltre ventidue mila soggetti oltre i 50 anni, ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di HZ del 69,8% rispetto al placebo. L'efficacia vaccinale è simile a quella osservata nei soggetti di età 60-69 anni e maggiore di quella rilevata nei soggetti oltre i 70 anni di età ⁷.

L'insieme di questi studi, che hanno complessivamente coinvolto oltre 32.000 sog-

getti, hanno inoltre testimoniato il buon profilo di sicurezza del prodotto.

A questi studi clinici così estesi, volti a dimostrare l'*efficacy* del vaccino, si sono aggiunti nel tempo studi post registrativi che ne hanno dimostrato "l'efficacia sul campo" (*effectiveness*). Citiamo i due principali, quello di Tseng et al., del 2011, che ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di HZ del 55% e quello di Lagen del 2012, che ha dimostrato una riduzione della PHN del 68%. I dati di follow-up a lungo termine, raccolti in studi fino a dieci anni dopo la vaccinazione, hanno testimoniato un'efficacia persistente della protezione vaccinale che comunque diminuisce gradualmente nel tempo e con l'aumentare dell'età del soggetto. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'effetto di eventuali vaccinazioni di richiamo e pertanto le autorità regolatorie hanno indicato la schedula vaccinale con una sola dose e durata della protezione fino a dieci anni.

Il vaccino può essere cosomministrato con quello influenzale inattivato con iniezioni separate e in siti diversi di iniezione. Non deve essere cosomministrato col vaccino pneumococcico polisaccaridico 23 valente, a causa di una riduzione di immunogenicità del vaccino antierpetico ⁸.

Il vaccino può essere somministrato indipendentemente dall'anamnesi positiva di varicella o HZ.

L'insieme di una così rilevante mole di dati inerenti l'efficacia e la sicurezza del vacci-

no, unitamente alla valutazione dell'impatto della malattia sia in termini di disabilità che di costi, ha posto all'attenzione delle autorità sanitarie internazionali e nazionali l'opportunità dell'utilizzo di tale vaccino anche in una strategia di sanità pubblica.

Di fatto, la vaccinazione anti HZ è raccomandata, con sistemi di rimborso parziale o totale, in diversi Paesi europei, quali Gran Bretagna, Francia, Olanda, Germania, Austria e Grecia. In particolare, nel Regno Unito il programma vaccinale è partito nel settembre 2013, comprendendo due coorti, di 70 e 79 anni. I dati ufficiali, pubblicati a un anno nel Report del *Public Health England*, mostrano un tasso di copertura vaccinale media del 61,8% e una copertura vaccinale media nel *catch up* del 59,6% (Fig. 1). Data tale positiva risposta nella popolazione le autorità sanitarie inglesi hanno deciso di estendere il programma, che prevede chiamata attiva e rimborso, alla coorte dei 78enni.

In Italia, nell'attesa che venga finalmente varato il Piano Nazionale Vaccini 2015/17, alcune Regioni hanno autonomamente intrapreso azioni volte a introdurre nel calendario vaccinale regionale il vaccino anti HZ. Tali Regioni sono: Liguria, Sicilia e Calabria.

In particolare la Liguria ha introdotto il vaccino in offerta attiva e gratuita universale nella coorte dei soggetti 65enni, a partire dall'anno 2015⁹. L'obiettivo ottimale è quello di raggiungere e mantenere coperture vaccinali

almeno al 95% della popolazione target ma, per l'anno in corso, almeno del 25-35%.

È inoltre in corso un progetto, promosso dal CCM e dalla Regione Liguria, volto alla valutazione dell'impatto sanitario e socio-economico e le conseguenti possibili strategie di vaccinazione nell'adulto per l'HZ. Gli obiettivi di tale progetto sono riassunti nella Figura 2.

In Sicilia nel recente Piano di prevenzione vaccinale approvato dalla Regione, D.A. 38-2015, viene sostenuto che l'inserimento di nuovi vaccini rappresenta un'opportunità di rilancio delle politiche di prevenzione vaccinale, attraverso un rapporto di collaborazione che comporti il coinvolgimento di tutti gli attori interessati: dipartimenti di prevenzione, pediatri di libera scelta (PLS), medici di medicina generale (MMG), istituzioni e cittadini. Questi ultimi sono chiamati a non svolgere più un ruolo passivo ma a essere messi in condizione di poter operare consapevolmente le proprie scelte di salute: "un'adeguata protezione vaccinale è stata fino a oggi garantita dall'istituto dell'obbligo vaccinale; in futuro, invece, il diritto di tutti alle vaccinazioni deve essere ottenuto attraverso un'estesa e uniforme adesione consapevole: il cittadino deve essere soggetto/oggetto di un'azione di *empowerment*, finalizzata ad aumentare le sue conoscenze in tema di vaccinazioni". Tra le attività rilevanti per garantire la corretta implementazione di tale piano la Regione individua le attività

formative e informative, messe in campo anche con la collaborazione dei MMG. Per quanto attiene alla somministrazione del vaccino, dopo un confronto avvenuto tra i MMG e i referenti della Sanità pubblica regionale siciliana, si è condiviso che essa venga effettuata dai Servizi pubblici di igiene. Questo perché trattandosi di un vaccino a virus vivo attenuato, che esige lo scrupoloso rispetto di particolari condizioni di conservazione e di trasporto, si ritiene opportuno che i passaggi che portano il vaccino dal produttore al cittadino siano il minor numero possibile.

In Calabria il recente Piano Vaccinale Regionale ha previsto l'offerta gratuita della vaccinazione anti HZ per le coorti di 65 e 70enni e per i soggetti a rischio¹⁰.

Le strategie messe in campo dalle diverse Regioni nel coinvolgimento dei diversi attori professionali coinvolti nel processo vaccinale per l'HZ sono, come spesso accade nel nostro Paese, difforni. È nostra convinzione che debba divenire sempre più centrale il ruolo della medicina generale nella presa in carico complessiva delle vaccinazioni per l'adulto a rischio e per l'anziano. Questa convinzione deriva da una serie di considerazioni, la prima delle quali riguarda il passato, cioè il salto in avanti compiuto dalla vaccinazione influenzale nel momento in cui fu presa in carico dai MMG. Ma possiamo guardare a quella come a una fase oramai superata. Infatti, e questa è la seconda considerazione, l'incentivo dato a ogni singolo atto vaccinale dovrebbe essere superato con una forma più evoluta, che veda il MMG protagonista di una forma di medicina di iniziativa nel campo di tutte le malattie prevenibili con una vaccinazione nell'adulto. Si dovrebbe passare quindi da una vaccinazione "a spot" a un più esteso intervento di proposta vaccinale sulla base della selezione della popolazione di assistiti a rischio per malattie croniche, per età o per condizioni di rischio (basti pensare alla necessità di incrementare le coperture vaccinali nei viaggiatori a rischio e nelle popolazioni immigrate). Sappiamo di avere ormai tutti gli strumenti di supporto informatico utili a questo, a partire dal più volte richiamato MilleGPG, all'interno del quale troviamo un modulo appositamente dedicato alle vaccinazioni (Fig. 3).

FIGURA 1.

Il successo della campagna UK (Fonte: Public Health England. Herpes zoster (shingles) immunization program 2013/2014. Report of England).

Il successo della campagna UK

- Programma partito nel settembre 2013 su 2 coorti: 70 e 79enni
- Dati ufficiali a un anno pubblicati nel report ufficiale del Public Health England:
 - copertura vaccinale media nazionale: 61,8%
 - copertura vaccinale media nel *catch-up*: 59,6%

Area team (code)	Per cent of practices reporting annual data	Percentage of age cohort vaccinated to end August		
		Routine 70 years	Catch-up 79 years	Future cohorts (67-69 years and 71-78 years)
ENGLAND	89.9	61.8	59.6	1.0

FIGURA 2.
Obiettivi del progetto.

Obiettivi del progetto	
OBIETTIVO PRINCIPALE	Valutazione dell'epidemiologia dell'HZ e delle sue complicanze, con particolare riferimento alla PHN, nelle Regioni coinvolte nel progetto. Oltre alla rilevazione dell'impatto sanitario di HZ nella pratica clinica, il progetto si propone di descrivere l'attuale gestione diagnostica e terapeutica della malattia e dei costi diretti e indiretti a essa correlati, studiando la realtà di diversi modelli organizzativi regionali
OBIETTIVI SPECIFICI	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dell'epidemiologia e dell'impatto sanitario dell'HZ e delle sue complicanze nelle Regioni coinvolte nel progetto • Analisi dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) di HZ e PHN • Rilevamento dell'onere sociale ed economico per il SSN associato alla gestione del paziente con HZ e PHN • Analisi di costo-efficacia, costo-utilità e d'impatto sul budget della vaccinazione anti-HZ nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale e dei Sistemi sanitari delle Regioni coinvolte nel progetto • Valutazione della priorità d'introduzione della vaccinazione anti-HZ mediante un'Analisi Decisionale a Dimensioni Multiple (ADDM) • Proposta di un approccio integrato nel processo di clinical governance della gestione preventiva, diagnostica e terapeutica della malattia da HZ, prevedendo il coinvolgimento attivo di sistemi organizzativi evoluti in ambito di assistenza primaria (MMG e Dipartimenti di prevenzione delle ASL) in rete con l'assistenza ospedaliera

Da ultimo, rispetto al recente passato, le opportunità vaccinali nei riguardi di questa fascia di popolazione sono aumentate e diversificate: possiamo pensare a una vaccinazione influenzale quasi fatta su misura per le caratteristiche del paziente, alla vaccinazione pneumococcica e infine, appunto, alla vaccinazione per l'HZ. Il MMG, che si fa carico della tutela e sal-

vaguardia dello stato di salute dei propri pazienti, può determinare il successo di questa strategia di prevenzione. Infatti, selezionando e reclutando i soggetti eleggibili alla vaccinazione e somministrando loro un attento counseling, egli può ottenere un'adesione più ampia e consapevole alla vaccinazione contro l'HZ, determinando il successo complessivo della strategia preventiva.

Bibliografia

- 1 Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout HS, et al. *Similar HZV incidence across Europe: results from a systematic literature review*. BMC Infect Dis 2013;13:170.
- 2 Miller E, Marshall R, Vurdien J. *Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection*. Rev Med Microbiol 1993;4:222-30.
- 3 Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, et al. *The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study*. Vaccine 2006;24:1308-14.
- 4 Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, et al. *Epidemiology and economic burden of HZ and PHN in Italy: a retrospective population based study*. BMC Infect Dis 2010;10:230.
- 5 Rossi A, Franco E, Gabutti G, et al. *La prevenzione vaccinale dell'Herpes Zoster in Italia: sintesi delle evidenze scientifiche*. Rivista SIMG 2014;(3):18-23.
- 6 Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. *A vaccine to prevent HZ and PHN in older adults*. N Engl J Med 2005;352:2271-84.
- 7 Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. *Efficacy, safety and tolerability of HZV in persons aged 50-59 years*. Clin Infect Dis 2012;54:922-8.
- 8 EMA. *Zostavax*. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- 9 Aggiornamento Piano Regionale Prevenzione Vaccinale Liguria, DGR 1701 del 22/12/2014 PRPV aggiornamento 2015.
- 10 Nuovo Piano Regionale Prevenzione Vaccinale Calabria DCA n. 43 del 21.05.2015.

FIGURA 3.
MilleGPG.

Gerardo Medea¹, Damiano Parretti²

¹ Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG; ² Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

Il Progetto SIMG per la precoce identificazione e appropriata gestione dell'ipercolesterolemia familiare

Premessa e razionale

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante, a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. A oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici e anamnestici. Le dislipidemie familiari sono caratterizzate da un elevato rischio per coloro che ne sono affetti e necessitano quindi di essere identificate il più precocemente possibile, in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci. Da questo punto di vista le dislipidemie familiari, l'ipercolesterolemia familiare (IF) o in inglese *Familial Hypercholesterolaemia* (FH) rappresenta una condizione ad altissimo rischio cardiovascolare (RCV), poiché è una frequente causa genetica di malattia coronarica precoce (infarto del miocardio e angina pectoris), a causa dell'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*)^{1,2}. Se non trattati, gli uomini e le donne con FH eterozigote con livelli di colesterolo di 8-15 mmol/L (310-580 mg/dL) sviluppano CHD (cardiopatia ischemica) rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omozigoti con livelli di colesterolo

di 12-30 mmol/L (460-1160 mg/dL) sviluppano CHD in età giovanile e, se non vengono sottoposti a terapia, muoiono prima dei 20 anni. Tuttavia, una volta diagnosticati, gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipo-colesterolemizzanti per attenuare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD. Infatti, se gli individui con FH eterozigoti sono diagnosticati relativamente presto nella vita e sono efficacemente trattati con statine, il loro rischio di infarto miocardico si avvicina a quello della popolazione generale³.

Si ritiene generalmente che tra i soggetti di razza bianca vi sia una prevalenza di FH eterozigote pari a 1/500 e di FH omozigote pari a 1/1.000.000^{1,2}; tuttavia, questi individui nella maggior parte dei Paesi non vengono diagnosticati⁴. Inoltre, questa prevalenza stimata teoricamente rappresenta probabilmente una sottostima, in quanto si basa sui tassi di prevalenza in campioni di pazienti ricoverati in ospedale e su registri di patologia, ed è influenzata dalla morte precoce nei pazienti con FH. Molti individui e famiglie con FH non sono identificati anche perché, se affetti da CHD, vengono considerati parte dell'enorme numero di persone con CHD, e di conseguenza sono sotto-diagnosticati e quindi sotto-trattati⁵. Le poche eccezioni positive sono il 71% diagnosticato nei Paesi Bassi, il 43% in Norvegia, il 19% in Islanda, il 13% in Svizzera, il 12% nel Regno Unito e il 6% in Spagna. A oggi, però, la pre-

valenza di FH non è stata valutata direttamente in un campione non selezionato dalla popolazione generale. Utilizzando il *Copenhagen General Population Study*⁶, un campione non selezionato della popolazione generale europea che comprende 69.016 partecipanti, la condizione di FH eterozigote è stata diagnosticata in base ai criteri del *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) (Tab. I).

La prevalenza di individui classificati con FH certa o FH probabile (criteri DLCN con punteggio > 5 punti) era pari a 0,73% (1/137), con FH possibile (criteri DLCN con punteggio 3-5 punti) 6,3% (1/16) e con FH improbabile (Criteri DLCN < 3 punti) 93%⁶. È interessante notare che la prevalenza di FH certa o probabile era simile per le donne e gli uomini di età inferiore ai 60 anni; al contrario, al di sopra dei 60 anni, più donne che uomini erano in questa categoria. Questi risultati suggeriscono che molti uomini con FH erano morti in età più giovane, come si è visto anche in uno studio di prevalenza condotto nel Regno Unito⁷. Per confronto, la prevalenza di FH probabile secondo i criteri MEDPED (*Make Early Diagnosis Prevent Early Deaths*) era 0,80% (1/128). Dei soggetti con FH certa o probabile, secondo i criteri DLCN, circa il 50% avevano probabilmente una mutazione causativa. Sulla base di estrapolazioni di queste prevalenze stimate fra 1/500-1/137, nel mondo tra 14 e 50 milioni di persone sarebbero affetti da FH; nella sola

Europa si stima che questa condizione interessi tra 1,8 e 6,5 milioni di persone (Consensus Linee Guida Cliniche per la Prevenzione della Cardiopatia Ischemica nella ipercolesterolemia familiare ANMCO, SIMG e SISA 2013, Giornale Italiano dell'Aterosclerosi (Suppl 1) 2013).

La diagnosi di FH

La diagnosi di FH si basa su tre criteri:

- **Biochimico**, come da nota 13 AIFA:
 - LDL > 190 mg/dl + un familiare con lo stesso problema; se quest'ultimo è assente o non identificabile si possono utilizzare in alternativa la presenza di xantomi tendinei o la familiarità per eventi di cardiopatia ischemica precoce < 55 anni x i maschi < 60 anni per le femmine;
 - presenza di grave ipercolesterolemia in un bambino prepubere (oltre il 95° per età (Tab. I)).
- **A punteggio** (criteri clinici e biochimici) con il DLCN e i valori di LDL secondo l'US MEDPED Program (Tab. II).

- **Genetico**: problemi operativi in Medicina Generale per la diagnosi di FH. Le criticità sono di tre tipi:

- il basso livello di “sospetto diagnostico” per alcune forme di FH borderline;
- l'oggettiva difficoltà di identificare in certi casi la presenza di ipercolesterolemia e/o di cardiopatia ischemica precoce nei familiari del paziente;
- l'assenza di una specifica Codifica ICD9 poiché il codice (272,0) è comune con altre forme meno gravi di ipercolesterolemia (ad es. la poligenica), che impedisce di calcolare con precisione la prevalenza del problema e quindi l'appropriata diagnosi (ciò apparentemente potrebbe determinare una sovra-diagnosi).

In un campione di 800 medici Health Search - IMS HEALTH LPD la prevalenza di ipercolesterolemia familiare con codice ICDIX CM “272,0/09” (che permette di identificare in modo puntuale e specifico il problema IF al 31/12/2014) è risultata

TABELLA II.

Valori diagnostici per FH del colesterolo LDL del programma MEDPED.

Programma MEDPED degli Stati Uniti (fai una diagnosi precoce, previeni la morte precoce) 95° percentile di colesterolo LDL in funzione dell'età	
• < 18 anni	135 mg/dL
• 18-40 anni	176 mg/dL
• 40-60 anni	195 mg/dL
• > 60 anni	202 mg/dL

essere del 4,7%, a dimostrazione di criteri di diagnosi applicati forse in modo non del tutto appropriato (Tab. III).

Lo screening

L'unico modo per diagnosticare precocemente la FH è sottoporre a screening la popolazione a rischio, compito soprattutto del MMG.

I criteri per lo screening sono:

1. presenza di FH in membri della famiglia;
2. colesterolo plasmatico ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) in un soggetto adulto o in un membro adulto della famiglia (o > 95° percentile per età e sesso specifico per il Paese);
3. colesterolo plasmatico ≥ 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) in un bambino o in un bambino membro della famiglia (o > 95° percentile per età e sesso specifico per il Paese);
4. CHD prematura nel soggetto o in un membro della famiglia; l'evento “prematuro” si presenta prima dei 55 anni nei maschi e prima dei 60 anni nelle femmine tra i parenti di primo grado e nei parenti di secondo grado, le età corrispondenti sono 50 e 55 anni;
5. xantomi tendinei nel soggetto o in un membro della famiglia;
6. morte cardiaca improvvisa prematura in un membro della famiglia.

Il MMG può attuare lo screening secondo il metodo opportunistico.

Obiettivi del progetto

Il progetto SIMG si propone di:

- aiutare i medici MMG a identificare

TABELLA I.

Criteri del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) per la diagnosi di FH.

Storia familiare		
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)		1
b) Parenti di primo grado con colesterolo > 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)		1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale		2
d) Bambini < 18 anni con colesterolo > 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)		2
Storia clinica		
a) Soggetto con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)		2
b) Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)		1
Esame fisico		
a) Xantoma tendineo		6
b) Arco corneale in un soggetto con <45 anni		4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)	> 8,5 mmol/L (> 325 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA		
a) Mutazione causativa nota nei geni		8

Diagnosi “certa” con un punteggio > 8 punti. Diagnosi “probabile” con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi “possibile” con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi “improbabile” con un punteggio tra 0 e 2 punti.

TABELLA III.

Prevalenza di ipercolesterolemia familiare con codice 272,0/09 al 31/12/2014 in un campione di 800 medici Health Search - IMS HEALTH LPD.

Fasce d'età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
15-24	21	15,909	46	31,293	67	24,014
25-34	144	16,364	102	20,158	246	17,749
35-44	525	10,121	335	15,545	860	11,713
45-54	906	6,07	1100	10,53	2006	7,907
55-64	742	3,039	1756	7,133	2498	5,094
65-74	339	1,532	1066	3,859	1405	2,824
75-84	95	1,177	282	2,131	377	1,769
≥ 85	6	0,799	25	1,676	31	1,382
Totale	2780	3,634	4713	5,875	7493	4,781

i casi sospetti di FH per la loro storia clinica personale o per familiarità (vedi criteri screening);

- supportare i medici nella diagnosi di FH, stimolandoli ad applicare i criteri diagnostici di FH (Criteri AIFA, DLCN e US MEDPED program);
- migliorare la gestione dei soggetti con FH, sia attraverso l'appropriato trattamento con farmaci ipocolesterolizzanti, sia la verifica dell'aderenza alla terapia, sia il raggiungimento dei target terapeutici.

Strumenti tecnologici utilizzati

- CDSS (Supporto clinico-decisionale nella Cartella Clinica).
- MilleGPG (Supporto di Governo Clinico).

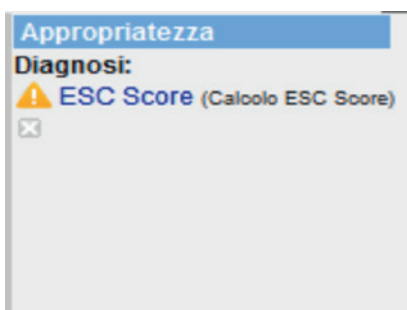
CDSS (Clinical Decision Support System)

È un software interattivo progettato per assistere i medici di medicina generale nella formulazione della diagnosi e nel governo clinico delle cure primarie. Esso assiste i medici attraverso degli avvisi e delle funzioni di supporto. Nel caso della FH si manifesta attraverso la comparsa di un "alert" nei soggetti che hanno anche solo una stigmata di FH (vedi criteri per lo screening):



In questi casi nel C-DSS, compare il messaggio "rischio di ipercolesterolemia familiare". Il medico potrà inserire automaticamente nella lista dei problemi la diagnosi sospetta di FH e/o prescrivere e stampare una ricetta con l'assetto lipidico.

NB: il sistema permette già ora di calcolare in automatico il C-LDL dalla triade lipidica.



In un soggetto con diagnosi già accertata di FH il C-DSS consente di:

- monitorare la presenza di una terapia con statine e la sua persistenza nel tempo;
- monitorare l'appropriato raggiungimento dei target di LDL (< 100 in assenza di eventi pregressi, < 70 se già eventi).

MilleGPG

In MilleGPG per l'audit singolo e di gruppo sono stati inseriti i seguenti indicatori:

1. soggetti con probabile diagnosi di ipercolesterolemia familiare;
2. soggetti con diagnosi codificata di ipercolesterolemia familiare;
3. soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare in terapia con statine;
4. soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare senza diagnosi di DM e/o cardiopatia ischemica con ultimo LDL < 100 mg/dL (a target);
5. soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare con diagnosi di DM e/o cardiopatia ischemica con ultimo LDL < 70 mg/dL (a target);
6. soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare senza diagnosi di DM e/o cardiopatia ischemica con ultimo LDL ≥ 100 mg/dL (non a target);

7. soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare con diagnosi di DM e/o cardiopatia ischemica con ultimo LDL \geq 70 mg/dL (non a target).

Conclusioni

Pur essendo una patologia di “nicchia” per la sua bassa prevalenza nella popolazione, il rischio cardiovascolare elevato dei soggetti affetti e la loro conseguente probabilità di eventi fatali e non fatali, connota la FH come problema di grande rilevanza in medicina generale. Gli obiettivi del MMG sono prima di tutto la determinazione della prevalenza nella propria popolazione di assistiti, la caratterizzazione dei pazienti con

FH dal punto di vista clinico e, se possibile, genetico, e la gestione di questi malati nel follow-up e nella terapia.

Bibliografia

- 1 Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. *Familial hypercholesterolemia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001, pp. 2863-913.
- 2 Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review*. Am J Epidemiol 2004;160:407-20.
- 3 Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. *Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study*. BMJ 2008;337:a2423.
- 4 Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia*. Atherosclerosis 2003;168:1-14.
- 5 World Health Organization. *World Health Statistics 2012*. Internet. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/ (9 October 2012).
- 6 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, et al. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3956-64.
- 7 Neil HA, Hammond T, Huxley R, et al. *Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolemia in routine practice: prospective registry study*. BMJ 2000;321:148.

Italo Paolini¹, Fabio Fichera¹, Carlo Stramenga¹, Vincenzo Moretti²

¹ Area Office Technology, Settore Ecografia, SIMG; ² Chirurgia Vascolare, Ospedale Teramo

Sciatica, statine o altro?

Sintesi del caso

Paziente di 60 anni, buone condizioni generali, sportivo (ciclismo amatoriale 5-10.000 km/anno), assistito di recente acquisizione. Problemi rilevanti: diabete tipo 2 in terapia con metformina (emoglobina glicata nell'ultimo anno 6,8%), ipertensione arteriosa in terapia con amlodipina 5 mg e controllo pressorio accettabile (media dei valori annuali 132/81), dislipidemia in trattamento con pravastatina, non sufficiente per raggiungere un target accettabile (LDL 160). È passato alla pravastatina a dosaggio basso (20 mg) dopo un tentativo con atorvastatina sospeso per dolori (attribuiti al farmaco) agli arti inferiori. Viene in studio per dolori ricorrenti agli arti inferiori attribuiti, in passato, all'uso di statine poi a una discopatia compressiva documentata da esame TAC-RMN (protrusioni discali con impronta durale L-L4 e L5-S1). Il dolore, bilaterale, ma maggiore a destra, risponde poco ai FANS e ha caratteristiche anomale rispetto a un dolore sciatico classico o a una miopatia da statine. In particolare si accentua durante lo sforzo (bici) e si associa a una debolezza manifestata dalla riduzione delle performance atletiche. L'esame obiettivo è caratterizzato da: contrattura mm paravertebrali con dolenzia alla palpazione, Lasague negativo, normale mobilità articolare delle anche, normale trofismo muscolare e di cute e annessi, presenza di polsi arteriosi, anche se rilevabili con difficoltà a livello popliteo e tibiale posteriore. La presenza di dolori sotto sforzo mi inducono a valutare la situazione circolatoria agli arti inferiori con evidenza di un indice di Winsor bilateralmente inferiore ai valori normali (mag-

giore del 90% a destra e maggiore del 75% a sinistra). La valutazione ecodoppler evidenzia un flusso con caratteristiche anomale bilateralmente e in tutti i distretti esaminati (femorale comune, superficiale e profonda, poplitea, tibiale anteriore, posteriore con riduzione del flusso e aspetto post-stenotico (Fig. 1) della curva flussimetrica. Nel sospetto di una stenosi iliaca invio il paziente a consulto presso chirurgo-vascolare e l'esame angiotac evidenzia la presenza di stenosi iliaca bilaterale subtotale e destra e grave a sinistra (vedi referto preciso). Le Figure 2-8 mostrano il quadro ecografico e angiotac.

La valutazione viene estesa a tutto l'albero

arterioso con coronarografia, esame tronchi sopra-aortici e aorta addominale senza riscontro di lesioni, anche minime. Il chirurgo vascolare decide di sottoporre il paziente, previo accesso percutaneo sn, ad angioplastica transluminale percutanea (PTA) e stenting di entrambe le iliache comuni con stent auto espandibile. Intervento senza complicanze e con ottimo risultato, vista la scomparsa del dolore e la ripresa di una piena attività lavorativa e sportiva. La terapia attuale prevede: ASA, atorvastatina 40 mg, metformina 500x3; ramipril 5 mg, amlodipina 5 mg. Valori pressori, LDL colesterolo ed emoglobina glicata sono a target.

FIGURA 1.

Tipologia dello spettro doppler nelle diverse situazioni di flusso.

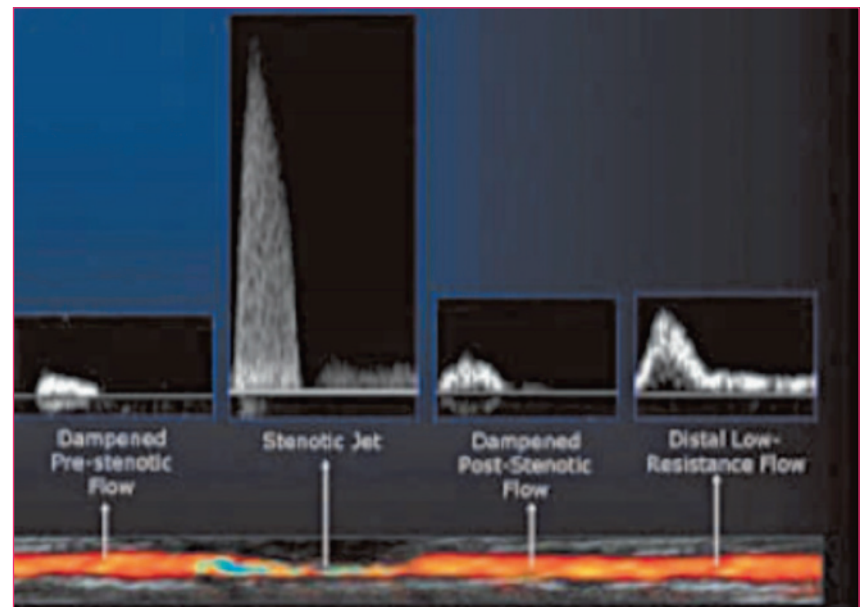


FIGURA 2-7.

Ecodoppler arti inferiori: spettro doppler nelle diverse arterie.

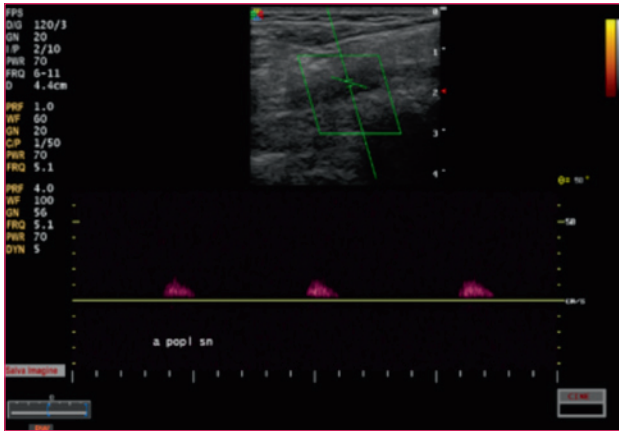


Fig. 2.

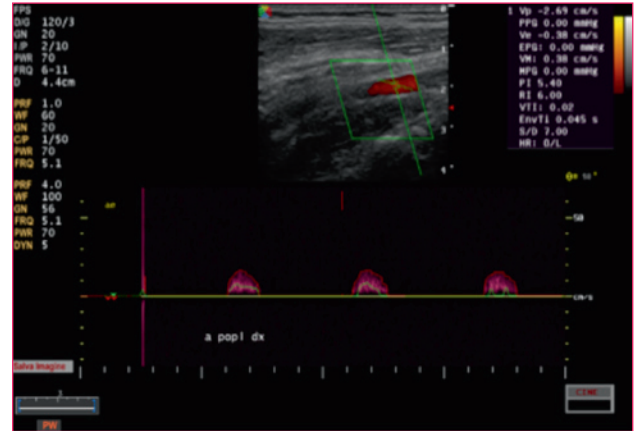


Fig. 3.

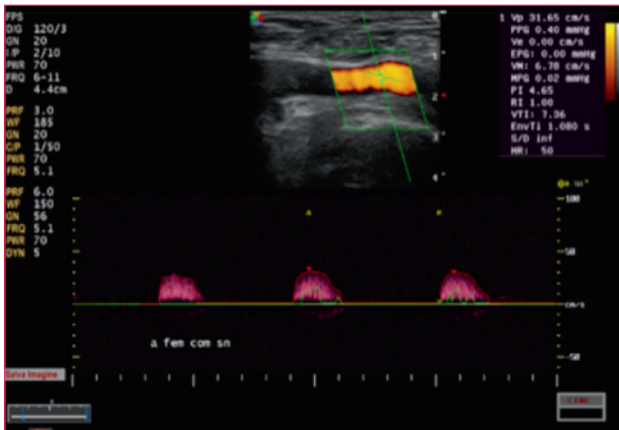


Fig. 4.

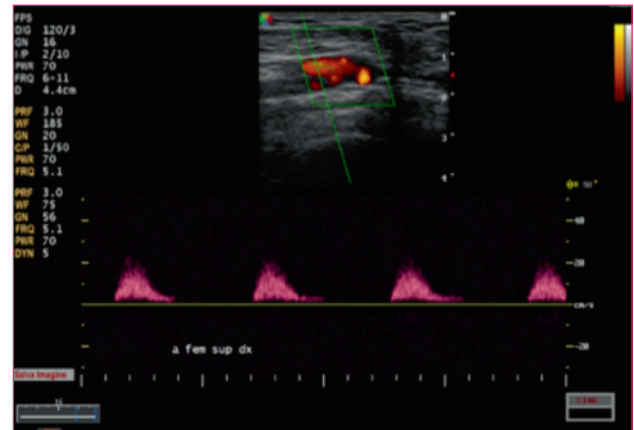


Fig. 5.

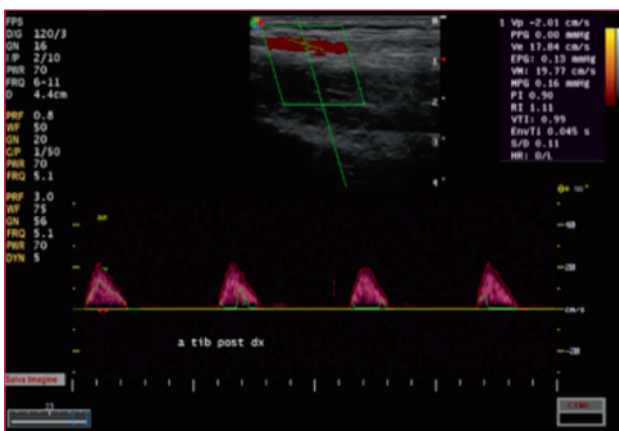


Fig. 6.

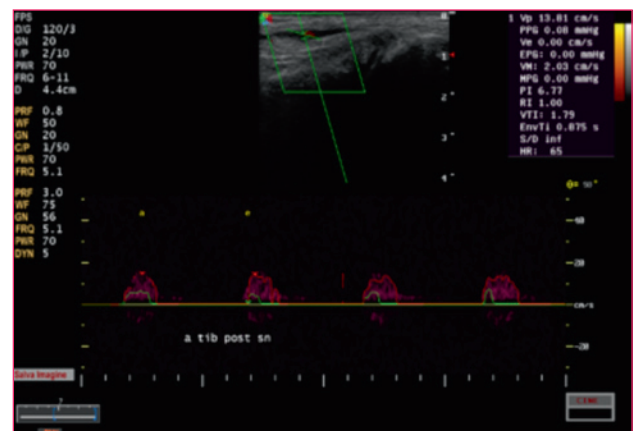


Fig. 7.

Commento

Le riflessioni indotte da questo caso sono:

1. L'importanza di un potenziamento diagnostico, possibile nell'ambito delle cure primarie, che consentono, mediante l'uso dell'indice ABI come metodica di

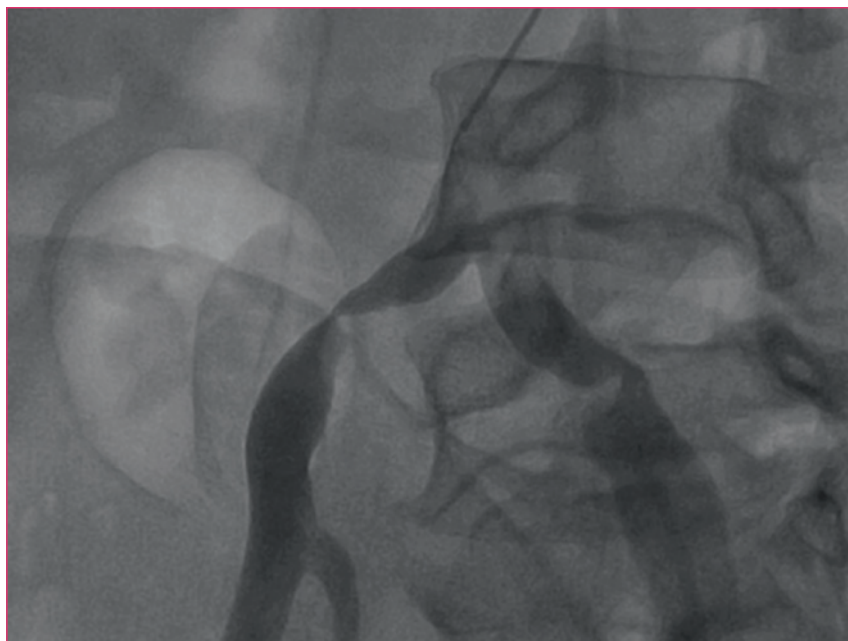
primo impiego e dell'esame ecodoppler in caso di risultato non normale dell'indice ABI, di orientare in maniera più rapida e precisa il successivo iter diagnostico terapeutico di secondo livello (angiotac, v. chirurgo-vascolare);

2. La particolarità dell'esclusivo coinvolgi-

mento delle arterie iliache comuni in un albero arterioso dimostratosi indenne da altre lesioni di tipo aterosclerotico. Questo induce a ritenere la possibile influenza di fattori locali a carico delle iliache comuni. Una ricerca bibliografica porta, in effetti, al riscontro di articoli e

FIGURA 8.

Immagine da angiotac arti inferiori a livello delle iliache.



review nelle quali si evidenzia l'associazione tra la pratica del ciclismo a livelli rilevanti e il riscontro di stenosi a carico delle iliache comuni o dell'iliaca esterna. I fattori chiamati in causa sono: la posizione del ciclista che può condurre a un inginocchiamento delle arterie iliache associate a fattori anatomici individuali predisponenti consistenti in:

- ipertrofia del muscolo psoas;
- l'azione di stiramento da parte di rami arteriosi collaterali (circonflessa iliaca, a. epigastrica inferiore);
- lunghezza eccessiva e tortuosità delle arterie iliache.

- I sintomi possono includere dolore mal localizzato degli arti inferiori (in particolare alla coscia, piuttosto che al gluteo e gamba), crampi, intorpidimento, debolezza, claudicatio, peggioramento inspiegabile di prestazioni ciclistiche (particolarmente importante nel caso in esame). I polsi arteriosi possono essere, come nel caso in esame, presenti e rilevabili.

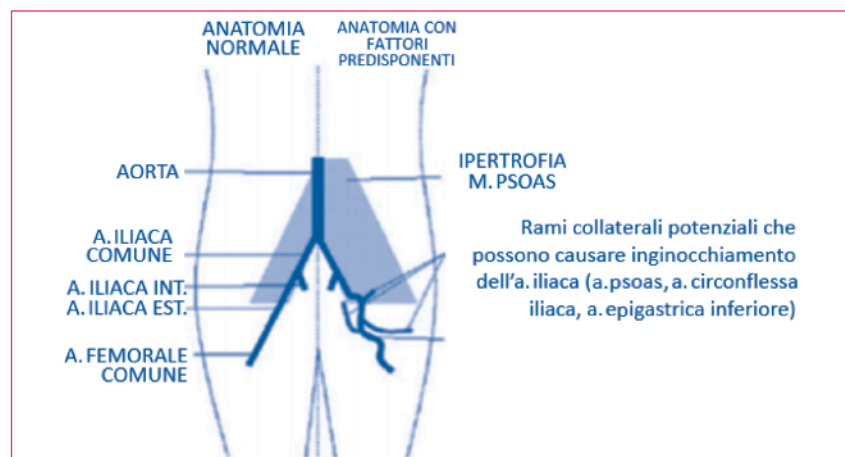
La sintomatologia a carico del nervo sciatico può condurre a errori diagnostici (con l'attribuzione dei sintomi a discopatie compressive spesso coesistenti e rilevate da esami RMN) per la presenza della cosiddetta "sciatic

claudicatio", in cui una ostruzione ischemica dell'iliaca, forse agendo sui *vasa nervorum* dello sciatico, può essere causa di un dolore con la tipica distribuzione e in questo caso il fattore chiave è l'esacerbazione o scomparsa dei sintomi sotto sforzo e a riposo.

I sintomi della miopatia indotta da statine sono rappresentati da affaticamento, dolore, tensione e debolezza muscolari, crampi notturni e dolore al tendine. I sintomi muscolari tendono a essere prossimali, generalizzati e peggiorano con l'esercizio.

FIGURA 9.

Schema delle possibili alterazioni anatomiche predisponenti alla stenosi iliaca.



- La compressione delle arterie iliache, come conclude la review riportata in bibliografia, dovrebbero essere sospettati in presenza di dolori agli arti inferiori da parte di persone che praticano ciclismo, agonistico o amatoriale, in maniera continuativa (Fig. 9).

Bibliografia

Bender MHM, Schep G, de Vries WR, et al. *Sports-Related Flow Limitations in the Iliac Arteries in Endurance Athletes. Aetiology, Diagnosis, Treatment and Future Developments* Sports Med 2004;34:427-42.

Gohel MS, Shepherd AC, Davies AH. *Iliac Artery Compression in Cyclists: Mechanisms, Diagnosis and Treatment* C.S. Lim. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:180-6.

Wijesinghe LD, Wijesinghe LD, Coughlin PA, et al. *Cyclist's iliac syndrome: temporary relief by balloon angioplasty*. Br J Sport Med 2001;35:70-1.

Arko FR, Harris EJ, Zarins CK, et al. *Vascular complication in high-performance athletes*. J Vasc Surg 2001;33:935-42.

Abraham P, Chevalier JM, Loire R, et al. *External iliac artery endofibrosis in a young cyclist*. Circulation 1999;100:e38.

Feugier P, Chevalier J-M. *Endofibrosis of the iliac arteries: an underestimated problem*. Acta Chir Belg 2004;104: 635-40.

Chevalier JM, Enon B, Walder J, et al. *Endofibrosis of the external iliac artery in bicycle racers: an unrecognized pathological state*. Ann Vasc Surg 1986;1 297-303.

Sessa A, Paolini I, Marulli CF, et al. *Medea: determinazione dell'indice caviglia-braccio nei diabetici tipo 2 con dispositivo automatico oscillometrico*. SIMG 2002;15:13-6.

Influenza B e il nuovo vaccino quadrivalente

L'influenza è una malattia respiratoria acuta, altamente contagiosa, causata dai virus influenzali. In base alle caratteristiche antigeniche tali virus sono classificati nei tipi A, B e C; i virus di tipo A infettano, oltre l'uomo, diverse specie animali (suini, equini, uccelli selvatici e domestici e mammiferi marini), mentre i virus B e C hanno come unico serbatoio l'uomo. Per la razza umana soltanto i virus di tipo A e B hanno importanza epidemiologica.

L'impatto globale dell'influenza sulla popolazione generale è ormai ben noto. Durante la scorsa stagione influenzale (2014-15) sono stati segnalati circa 6,3 milioni di casi di influenza sul territorio nazionale (Fig. 1)¹. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che, in media, circa 40.000 persone in Europa muoiano ogni anno per cause correlate all'influenza e il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con condizioni cliniche croniche di base². Le complicanze associate all'influenza nei soggetti adulti sani hanno una frequenza calcolata nel 7,6% e sono rappresentate principalmente da sinusiti, bronchiti e polmoniti e i tassi di ricovero pari a 93 unità per 100.000 casi di influenza³. Durante la stagione invernale, in corso di epidemia influenzale, le consultazioni ambulatoriali aumentano di 5 volte ricadendo enormemente sul consumo delle risorse del servizio sanitario⁴. I costi legati all'influenza sono enormi in quanto comportano

mediamente 4,8 giorni di assenza dall'attività lavorativa; è stato calcolato che ogni caso di influenza costa complessivamente 330 euro, tra costi diretti e indiretti⁵.

L'influenza B è meno comune dell'influenza A ma è comunque responsabile di molti casi di influenza clinica. Il ceppo B è contenuto nel vaccino antinfluenzale per il controllo preventivo della malattia che ogni anno inevitabilmente si presenta da dicembre a marzo. L'influenza B non è un sotto gruppo dell'influenza A ma è uno specifico ceppo. È possibile distinguere l'influenza A dalla

B solo grazie all'identificazione virologica che viene fatta nei laboratori di riferimento dopo che i medici sentinella, deputati anche alla sorveglianza virologica, hanno eseguito il tampone nasale o faringeo sui casi di influenza presentati.

Nel corso dell'ultima stagione influenzale i casi di influenza B in Europa sono stati il 30% del totale, con una presenza via via in aumento nella seconda parte della stagione fino a occupare la quasi totalità dei casi nell'ultimo mese di rilevazione (Fig. 2), mentre nelle stagioni influenzali passate la quota di influenza

FIGURA 1.

Andamento dell'influenza clinica nelle ultime 11 stagioni.

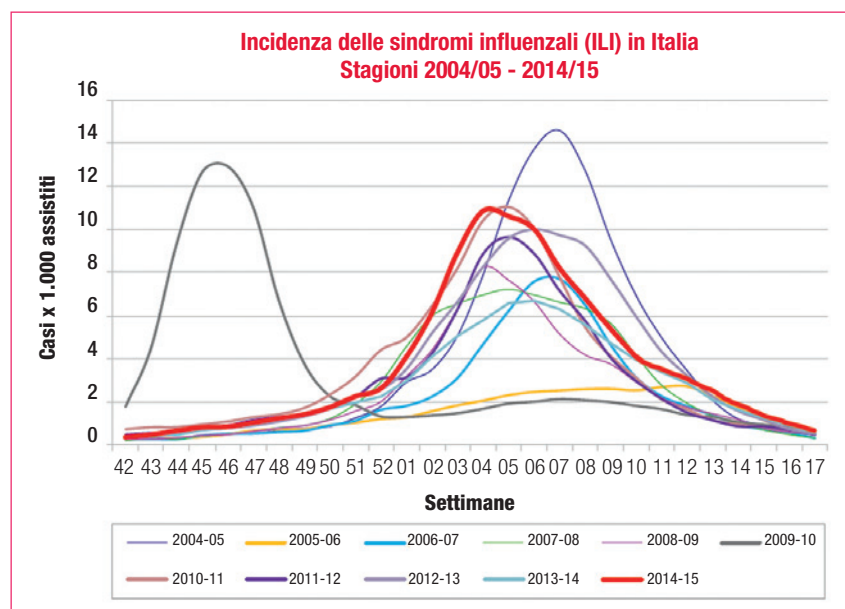
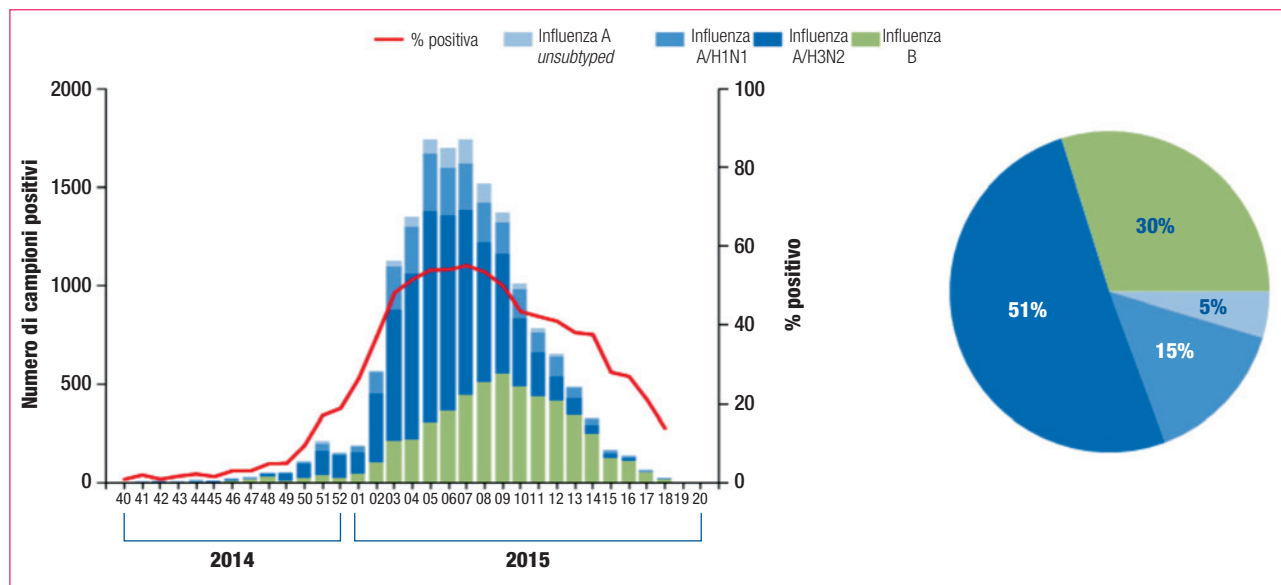


FIGURA 2.

Tipi di influenza circolati in Europa dall'analisi dei tamponi eseguiti dai medici sentinella europei.



B variava annualmente dall'1 al 60% con una periodicità da 2 a 3 anni (Tab. I). Dal punto di vista clinico è praticamente impossibile distinguere l'una dall'altra sia nella popolazione adulta che nei bambini^{6,7}. Anche le modalità di trasmissione sono identiche. L'unico aspetto di cui siamo sicuri è che l'influenza B, avendo come unico ospite l'uomo, non è mai stata causa di pandemie. Un recente studio che ha analizzato oltre 20.000 ricoveri ospedalieri conseguenti a influenza A e oltre 3.500 ricoveri da influenza B non ha dimostrato significative diffe-

renze in termini di durata di ospedalizzazioni e outcome, compresi i decessi (Fig. 3)⁸. Gli autori concludono e avvertono che, anche in relazione al trattamento attuato durante i ricoveri, i medici in generale non devono pensare che l'influenza B possa essere meno grave dell'influenza A.

Perché un vaccino tetravalente?

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta un mezzo efficace e sicuro per prevenire l'influenza e le sue complicanze con

un rapporto favorevole costo-beneficio e costo-efficacia⁹. I principali destinatari della vaccinazione sono le persone di età uguale o superiore ai 65 anni nonché tutti i portatori di patologie che aumentano il rischio di complicanze gravi in corso di influenza. Pertanto gli obiettivi della vaccinazione contro l'influenza consistono nel ridurre il rischio individuale di malattia, l'ospedalizzazione e la morte, nonché la riduzione dei costi sociali connessi alla morbosità e alla mortalità. Il Ministero della Salute ha posto come obiettivo minimo perseguibile per i gruppi a target il 75% e come obiettivo ottimale il 90% ma, purtroppo, come riportato in Tabella II, siamo molto lontani da questi target. Ogni anno l'OMS, sulla base dei dati della sorveglianza internazionale, emette le indicazioni riguardo quali ceppi includere nei vaccini. Dal 1978 i vaccini vengono definiti trivalenti perché contengono due ceppi A e un solo ceppo B proprio perché fino all'anno prima il vaccino era bivalente (A/H3N2 e B) ed era stata registrata una mancata cross-protezione tra le influenze A circolanti (A/H3N2 e A/H1N1)^{10,11}. Il razionale del passaggio da un vaccino trivalente a uno tetravalente è il medesimo di allora. Il vaccino antinfluenzale trivalente per la stagione 2015-2016, avrà la seguente composizione:

TABELLA I.

Distribuzione dei virus influenzali A e B in Italia dalla stagione 2003-2004 fino alla stagione 2012-2013.

Stagione influenzale	Virus influenza A %	Virus Influenza B %
2003-2004	94,7	5,3
2004-2005	79,9	20,1
2005-2006*		
2006-2007	94,4	5,6
2007-2008	52,3	47,7
2008-2009	94,2	5,8
2009-2010	99,4	0,6
2010-2011	72,6	27,4
2011-2012	96,6	3,4
2012-2013	42,2	57,8

* Non sono disponibili dati per la bassa attività influenzale.

FIGURA 3.

Ricoveri ospedalieri dovuti a influenza A e B (conferma laboratoristica) e percentuale di ricoveri nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU).

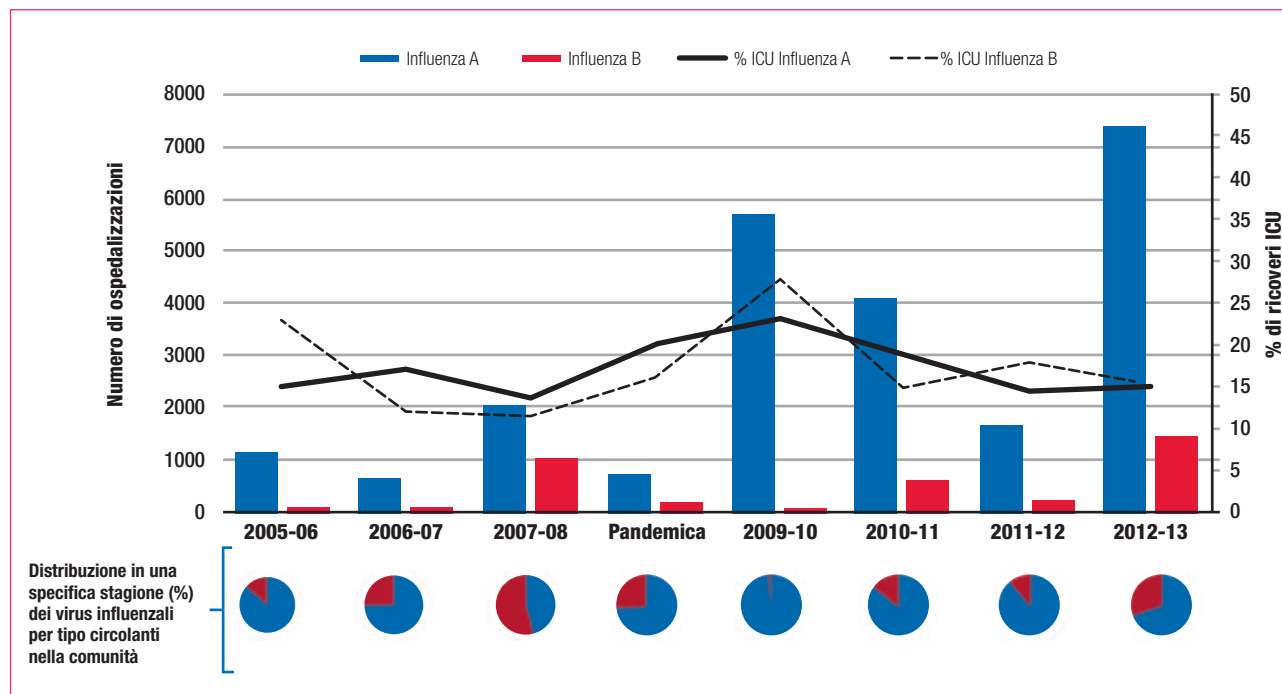


TABELLA II.

Coperture vaccinali antinfluenzali (per 100 abitanti) nella stagione 2014-2015 (Fonte: Ministero della Salute-ISS, aggiornamento del 13-5-15).

Regione	Classi di età								Totale
	6-23 m	2-4 a	5-8 a	9-14 a	15-17 a	18-44 a	45-64 a	≥ 65	
Piemonte	0,2	0,3	0,6	0,7	0,8	1,3	5,8	46,9	13,5
Valle d'Aosta	0,2	0,3	0,3	0,69	0,6	1,2	5,6	44,3	11,9
Lombardia	0,4	0,7	0,8	0,6	0,5	0,9	3,4	47,0	11,4
P.A. Bolzano	0,1	0,5	0,6	0,4	0,5	0,8	3,8	37,2	8,3
P.A. Trento	1,6	1,3	1,4	1,3	0,9	1,2	5,4	52,9	12,9
Veneto	0,8	1,4	1,3	1,2	1,2	1,9	7,2	54,4	14,5
Friuli Venezia Giulia	0,1	0,1	0,1	0,8	0,8	1,6	7,2	49,7	14,9
Liguria	0,4	1,0	1,2	0,9	0,6	2,0	5,2	46,9	15,2
Emilia Romagna	0,7	1,1	1,4	1,5	1,5	2,0	8,3	50,6	14,9
Toscana	4,5	6,5	5,3	3,2	1,9	2,2	9,4	50,6	16,4
Umbria	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Marche	0,3	0,7	0,9	0,8	1,1	1,4	7,0	46,7	13,5
Lazio	0,4	0,9	1,2	1,3	1,4	2,5	9,5	50,2	14,0
Abruzzo	0,2	0,5	0,5	0,6	1,1	1,5	6,4	39,1	11,1
Molise	0,1	0,6	0,7	0,8	1,1	2,2	11,7	49,8	15,6
Campania	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Puglia	4,0	6,5	6,2	4,1	3,0	2,4	10,9	49,8	14,6
Basilicata	0,9	1,6	1,5	1,3	1,7	2,5	8,8	46,4	13,4
Calabria	0,8	1,2	1,6	1,2	2,5	1,6	6,7	54,3	13,4
Sicilia	0,1	0,4	0,6	0,6	1,2	2,4	8,8	48,1	12,8
Sardegna	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Totale	1,0	1,6	1,7	1,3	1,3	1,8	7,2	49,0	13,6

- A/California/7/2009 (H1N1);
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2);
- B/Puket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata).

Dal 1985 circolano due lineaggi di virus B (Victoria e Yamagata) e dal 2002 viene segnalato un elevato tasso di co-circolazione dei due lineaggi. I vaccini trivalenti contenenti un solo lineaggio forniscono una protezione limitata verso i virus B circolanti appartenenti al lineaggio non presente nel vaccino. Il ceppo B circolante in una determinata stagione potrebbe non essere contenuto nel vaccino trivalente causando quel fenomeno che va sotto il nome di *mismatching* (mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti). Durante la stagione 2012-2013 il virus influenzale B ha circolato molto più (57,8%) del virus A e ciò ha determinato un carico importante della malattia dovuto alla limitata o assente protezione crociata tra i due lineaggi.

Dato che oggettivamente esiste la difficoltà di poter prevedere con precisione quale dei ceppi circolerà nella stagione a venire si è provveduto all'inserimento di due ceppi B nel vaccino fornendo un possibile ed evidente vantaggio rispetto a un solo ceppo e permettendo all'individuo

vaccinato una immunità verso entrambi i lineaggi.

L'OMS stesso e gli enti regolatori continentali si sono espressi favorevolmente sulla necessità di un vaccino quadrivalente che supererebbe in tal modo i problemi legati alla mancata protezione contro i virus B non contenuti nel vaccino ma circolanti che rappresentano un rischio effettivo per i gruppi di popolazione vulnerabili.

Come riportato nella Figura 4, in quasi il 50% delle ultime stagioni, in Europa si è verificato il fenomeno del *mismatching* per quanto riguarda l'influenza B¹².

Una recente pubblicazione indica che durante le prime settimane della stagione influenzale dell'emisfero Sud (estate 2015) i virus B isolati hanno rappresentato il 67% dei campioni positivi e i virus B appartenenti al lineaggio Victoria, non contenuto nel vaccino trivalente raccomandato, hanno pesato per un 28%; una conferma quindi della co-circolazione di entrambi i lineaggi B e del *mismatching*¹³.

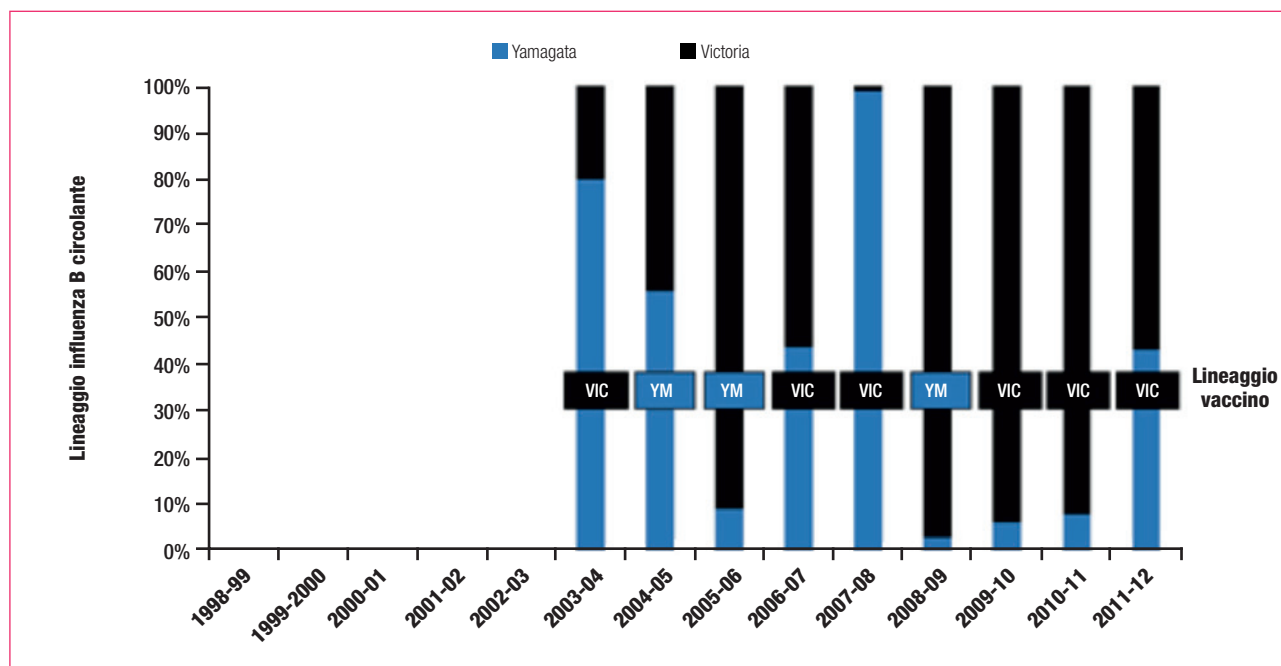
I dati italiani sono limitati a rilevazioni regionali e una valutazione effettuata in Liguria sui campioni raccolti per la sorveglianza virologica durante 10 stagioni influenzali, ha evidenziato che in quattro stagioni si è veri-

ficata una co-circolazione di entrambi i lineaggi B (*mismatch* parziale), e in una stagione con un *mismatch* totale¹⁴. In Lombardia uno studio relativo alla sorveglianza virologica sempre su 10 stagioni influenzali ha evidenziato un B-*mismatch* in 4 stagioni¹⁵. La disponibilità di un vaccino tetravalente sviluppato da GlaxoSmithKline con il nome commerciale di Fluarix Tetra® viene incontro proprio a queste esigenze, fornendo una immunizzazione attiva verso i 4 ceppi influenzali (due sottotipi A e due sottotipi B). Il vaccino antinfluenzale tetravalente per la stagione 2015-2016, avrà quindi la seguente composizione:

- A/California/7/2009 (H1N1);
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2);
- B/Puket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata);
- B/Brisbane/60/2008-like (lineaggio B/Victoria).

Il vaccino tetravalente è indicato per l'immunizzazione attiva di adulti e bambini dai 3 anni di età. Sono stati condotti studi di immunogenicità, efficacia e sicurezza sul oltre 27.000 soggetti in età pediatrica, adulti e anziani. Il vaccino tetravalente ha dimostrato di non essere inferiore al vaccino trivalente per i ceppi comuni e di essere

FIGURA 4.
Rappresentazione grafica del *mismatching* in Europa.



superiore nei confronti dell'ulteriore ceppo B non incluso nel trivalente^{16,17}. Nella coorte di bambini da 3 a 8 anni ha dimostrato un'efficacia del 55,4% (IC 95% 39,2-67,3) verso qualsiasi influenza da virus A e virus B e di prevenire l'influenza A o B clinicamente moderata o grave nel 73,1% dei casi¹⁸.

Anche relativamente alla sicurezza e all'incidenza delle reazioni avverse, i dati riportati sono sovrapponibili alle reazioni avverse riscontrate nei vaccini trivalenti; si conclude quindi che l'aggiunta del quarto ceppo non ha un impatto negativo sulla reattogenicità e sul profilo di sicurezza rispetto al vaccino trivalente.

Una valutazione farmaco-economica condotta nel Regno Unito, in una prospettiva *life-time*, indica che il vaccino tetravalente consentirebbe di evitare, rispetto al trivalente, ogni anno 17.088 casi, 5.121 visite mediche, 337 ospedalizzazioni e 168 decessi¹⁹. Analoga analisi effettuata nel contesto italiano evidenzia che il vaccino tetravalente è costo-efficace rispetto alla vaccinazione con il vaccino trivalente e stima che l'uso del vaccino tetravalente porterebbe a una riduzione di 1.413.887 casi di influenza, 169.638 complicanze, di cui 41.862 trattate in ospedale e 20.905 morti, considerando tutta la popolazione italiana in un orizzonte temporale *life-time*²⁰.

Conclusioni

Il vaccino tetravalente Fluarix Tetra® è il primo a consentire una protezione più ampia nei confronti dei virus A e B dell'influenza; virus che si ritrovano a circolare contemporaneamente nelle stagioni influenzali. Le raccomandazioni dell'OMS e delle agenzie continentali trovano in esso

risposta in quanto esso, rispetto al trivalente, copre più ampiamente la popolazione suscettibile (bambini piccoli, anziani e categorie a rischio).

Bibliografia

- 1 www.simg.it/rapporto-influenza-14-17-settimana-2015
- 2 www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal-influenza
- 3 Snacken R. *Managing influenza in primary care*. Dis Manage Health Outcomes 2000;8:79-95.
- 4 Fleming DM1, Chakraverty P, Sadler C, et al. *Combined clinical and virological surveillance of influenza in winters of 1992 and 1993-4*. BMJ 1995;311:290-1.
- 5 Sessa A, Lucioni C, D'Ambrosio G, et al. *Economic evaluation of clinical influenza in Italy*. Int J Med (London) 2005;7:14-20.
- 6 Irving SA, Patel DC, Kieke BA, et al. *Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons 2004-2005 through 2007-2008*. Influenza Other Respir Viruses 2012;6:37-43.
- 7 Chi CY, Wang SM, Lin CC, et al. *Clinical features of children infected with different strains of influenza B in southern Taiwan*. Pediatr Infect Dis J 2008;27:640-5.
- 8 Su S, Chaves SS, Perez A, et al. *Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection*. Clin Infect Dis 2014;59:252-5.
- 9 Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. *The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med 1995;123:518-27.
- 10 McCullers JA, Huber VC. *Correlates of vaccine protection from influenza and its complications*. Hum Vaccin Immunother 2012;8:34-44.
- 11 Ambrose CS, Levin MJ. *The rationale for quadrivalent influenza vaccines*. Hum Vaccin Immunother 2012;8:81-8.
- 12 European Centre of Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe*. Stockholm: ECDC 2000-2011.
- 13 Jennings Z, Carter I, McPhie K, et al. *Increased prevalence of influenza B/Victoria lineage viruses during early stages of the 2015 influenza season in New South Wales, Australia: implications for vaccination and planning*. Euro Surveil 2015;20(31). pii: 21201.
- 14 Ansaldo F, De Florentis D. *Storia di un tentativo di fuga: l'epidemiologia del virus influenzale*. Il Giornale della Vaccinazione 2012;4:9-11.
- 15 Pariani E, Amendola A, Piatti A, et al. *Ten years (2004-2014) of influenza surveillance in northern Italy*. Human Vaccines Immunother 2015;11:198-205.
- 16 Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al. *Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adult aged ≥ 18 years*. BMC Infect Dis 2013;13:343.
- 17 Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, et al. *Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial*. Vaccine 2014;32:1480-7.
- 18 Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al. *Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children*. N Engl J Med 2013;369:2481-91.
- 19 Van Bellinghen LA, Meier G, Van Vlaenderen I. *The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk group in the IK: a lifetime multi-cohort model*. PLOS One 2014;9:e98437.
- 20 Barbieri M, Silvestri R, Boccalini S, et al. *Analisi di costo-efficacia della vaccinazione anti-influenzale in Italia*. Quaderni dell'IJPH 2015;4:70-84.

Giuliana Maria Giambuzzi, Alessandro Filippi†, Giuliana Giunti, Cristina Zani

Medici di Medicina Generale, SIMG Bergamo

Fibrillazione atriale e mancato uso della TAO: entità del fenomeno e motivazioni. Survey in Lombardia

Introduzione e obiettivi dell'indagine

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta la più comune delle malattie del ritmo cardiaco ed è responsabile del 15% di tutti gli ictus cardio-embolici.

La terapia anticoagulante orale (TAO) può prevenire l'ictus nei pazienti con FA e contenere i relativi devastanti costi umani ed economici.

Purtroppo quasi la metà dei pazienti candidabili alla TAO in realtà non la riceve, la interrompe o non ha valori di PT-INR in range terapeutico, con relativo aumento del rischio di ictus.

La prevenzione del tromboembolismo (TE) sistemico nei pazienti con FA è uno dei compiti della Medicina Generale (MG).

La recente introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) rappresenta un'opportunità per la salute dei nostri pazienti ma anche, a causa del costo, una sfida per il loro corretto utilizzo e per una programmazione sanitaria adeguata. In questo ambito, la MG può avere un ruolo fondamentale, dato che è in grado di identificare la totalità dei soggetti con FA e stratificarne il rischio TE.

Per questo motivo abbiamo organizza-

to un'indagine sulla prevenzione TE nei pazienti con FA allo scopo di: rilevare la prevalenza della FA in Lombardia, stratificare il livello di rischio TE, verificare l'aderenza alle raccomandazioni internazionali per la prevenzione dell'ictus per meglio comprendere come utilizziamo gli anticoagulanti orali (AO) e valutare se i nostri pazienti con FA sono o non sono "protetti" da ictus, analizzare infine i motivi della mancata aderenza alle linee guida.

Materiali e metodi

Per raccogliere i dati per la Survey FA Lombardia sono stati contattati i Presidenti delle Sezioni provinciali della SIMG della Lombardia che, a loro volta, hanno coinvolto i medici di medicina generale (MMG) dotati di cartelle su supporto informatico, i quali hanno estratto (per il periodo gennaio 2013 - giugno 2014) i seguenti dati relativi ai loro pazienti con FA: età e sesso punteggio $CHA_2DS_2-VASc1$ (rischio TE), terapia in atto, TAO o terapia antiaggregante (AAP) se in atto.

Essi hanno poi verificato per ciascun paziente che la diagnosi di FA fosse supportata da ECG e/o da documentazione specialistica/ospedaliera e hanno eliminato i casi di dia-

gnosi di FA dovuta a cause reversibili (ad es. interventi chirurgici o uso di cocaina).

Le variabili incluse nell'estrazione dei dati prevedevano:

- i dati socio-demografici (età e sesso del paziente);
- il punteggio ottenuto attraverso la scala di valutazione del rischio TE CHA_2DS_2-VASc ¹;
- il trattamento farmacologico cardiologico in atto;
- il trattamento AO o anti-piastrinico (AAP) se in atto.

I MMG dovevano anche compilare un questionario con informazioni generali sul medico; motivazioni della mancata assunzione della TAO, ove previsto dalle linee guida ^{2,3}; motivazioni della prescrizione della TAO in pazienti per i quali non era indicata dalle linee guida ^{2,3} ($CHA_2DS_2-VASc = 0$).

È stata effettuata un'analisi di tipo retrospettivo dei dati forniti dai MMG. I dati categorici sono stati riportati come frequenza assoluta e percentuale.

Dimensioni del campione osservato

Hanno partecipato allo studio 100 MMG appartenenti alla SIMG (1,4% dei MMG

In ricordo del caro Alessandro Filippi che ha contribuito in maniera significativa all'aggiornamento dei colleghi di Medicina Generale ed è stato di stimolo per numerosi giovani medici, come me, ad affrontare tematiche importanti per valorizzare la nostra professione, ma soprattutto migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Giuliana Maria Gambuzzi

lombardi). La popolazione osservata di età > 15 anni è di 140.646 soggetti. La popolazione analizzata è pari all'1,4% della corrispondente popolazione lombarda.

Prevalenza della FA diagnosticata in Lombardia

Utilizzando la procedura di estrazione da noi fornita, i 100 MMG hanno identificato nei propri database 3.207 pazienti con diagnosi di FA.

L'età media del campione è di 76,1 anni (età 18-101; 76,1 ± DS 11,22; M: 1.634, età media 76,1 ± DS 11,2; F: 1.573, età media 76,1 ± DS 11,2).

Ciascun medico assiste in media 1.406 pazienti con 32 casi in media di FA. La percentuale di pazienti con FA corrisponde al 2,2% della casistica totale, 1.642 maschi (51,2%) e 1.565 femmine (48,7%).

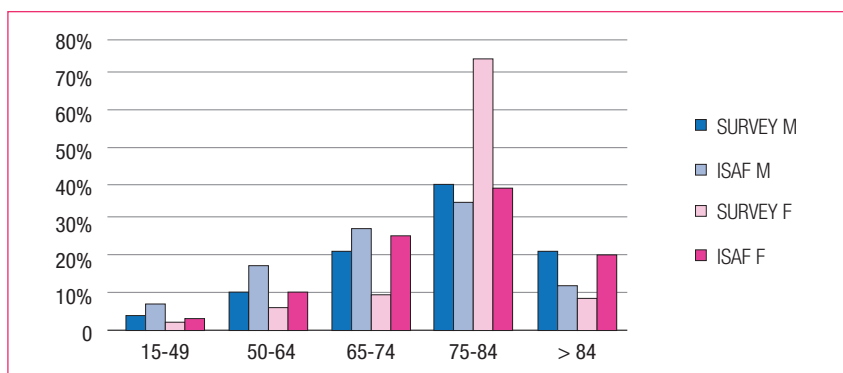
L'85,9% del nostro campione ha un'età > 65 anni, 51,3% femmine, con netta inversione della distribuzione per genere della FA rispetto agli under 65 (67,7% maschi) (Fig. 1).

Numerosità e stratificazione del rischio TE

Il punteggio CHA₂DS₂-VASc medio dei 3.207 pazienti è pari a 3,6. Il 3,34% del campione (n. 107) ha un punteggio CHA₂DS₂-VASc = 0 (basso rischio di evento TE). Il 6,83% (n. 219) ha un punteggio CHA₂DS₂-VASc = 1 (rischio medio). L'89,83% (n. 2.881) del campione osservato ha un punteggio CHA₂DS₂-VASc > 1 (Fig. 2), quindi con elevato rischio TE (Tab. I).

FIGURA 1.

Pazienti con FA: distribuzione per genere ed età nella Survey lombarda confrontata con i dati nazionali (Studio ISAF) ⁵.



Il 70% dei pazienti lombardi con FA esaminati assume la TAO, il 23% un AAP e il 7% nessuna terapia, l'8,2% dei pazienti in TAO (n. 264) assume anche l'AAP (Fig. 3). Per quanto riguarda la TAO, più della metà delle prescrizioni (66,8%) sono concentrate in soggetti ≥ 75 anni, così come l'associazione TAO-AAP (57,5%). Il 22,3% delle prescrizioni di TAO è a carico dei pazienti di età 65-74 anni e solo il 10,8% riguarda pazienti più giovani (16-65 anni).

Applicazione del punteggio di rischio CHA₂DS₂-VASc e comportamento prescrittivo

Pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc = 0

Il 60% dei pazienti con FA e punteggio CHA₂DS₂-VASc = 0 assume la TAO (motivazioni in Figura 4).

Pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc = 1

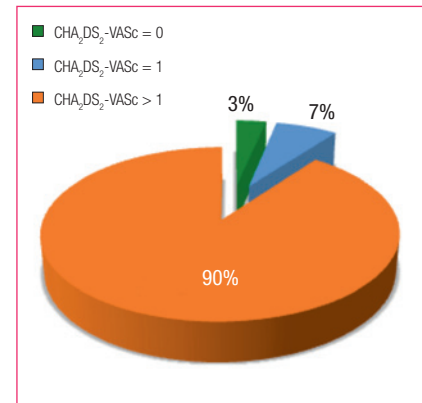
L'89% dei 219 pazienti con FA e CHA₂DS₂-VASc = 1 non assume la TAO; di questi, il 57% assume AAP, mentre il 43% non assume alcuna terapia profilattica. Le motivazioni che portano il medico a non prescrivere alcuna profilassi antitrombotica in pazienti con FA e CHA₂DS₂-VASc = 1 sono riportate in Figura 5.

Pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

Solo il 70% dei 2.881 soggetti con FA e punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 utilizza la TAO (Fig. 6).

FIGURA 2.

Stratificazione del rischio TE (punteggio CHA₂DS₂-VASc) dei pazienti con FA arruolati.



Discussione

Come già evidenziato dallo studio ISAF, il MMG risulta essere il principale gestore del paziente affetto da FA nel 40% dei casi ⁵, con il relativo problema della profilassi tromboembolica, in particolare dell'ictus, e l'oggettiva complessità del trattamento con gli antagonisti della vitamina K (AVK), che costituisce un limite alla corretta applicazione delle linee guida ^{2,3}. La recente introduzione dei più sicuri e maneggevoli NAO ha un peso irrilevante nella nostra Survey, poiché la maggior parte dei dati risalgono al primo semestre del 2013 quando questi farmaci non erano ancora rimborsabili da parte del SSN.

Le linee guida sulla gestione della FA pubblicate negli ultimi anni, hanno fornito raccomandazioni evidence-based per la profilassi delle complicanze TE nella FA ^{2,3}. L'individuazione dei pazienti meritevoli di TAO, in ragione di un chiaro rapporto favorevole rispetto all'inevitabile incremento del rischio emorragico, si è avvalsa dell'utilizzo di sistemi di punteggio che tenessero conto del peso dei fattori di rischio TE ^{1,8}. In particolare il più recente score CHA₂DS₂-VASc, rispetto al precedente sistema di punteggio CHADS₂, si è rivelato uno strumento altrettanto maneggevole nella pratica clinica, ma con una migliore capacità di individuare i pazienti a rischio veramente basso di sviluppare ictus, per i quali non è indicata la profilassi TE, rispetto ai pazienti a rischio intermedio/alto da sottoporre a TAO ².

TABELLA 1.
Punteggio CHA_2DS_2-VASc e il relativo rischio annuo di ictus⁵.

Punteggio CHA_2DS_2-VASc	N. pazienti	Rischio annuo di ictus annuo in rapporto al punteggio complessivo
0	107	0%
1	219	1,3%
2	418	2,2%
3	626	3,2%
4	880	4,0%
5	520	6,7%
6	311	9,8%
7	93	9,6%
8	28	6,7%
9	5	15,2%

FIGURA 3.
Uso di anticoagulanti orali, farmaci anti-piastrinici o nessuna terapia.

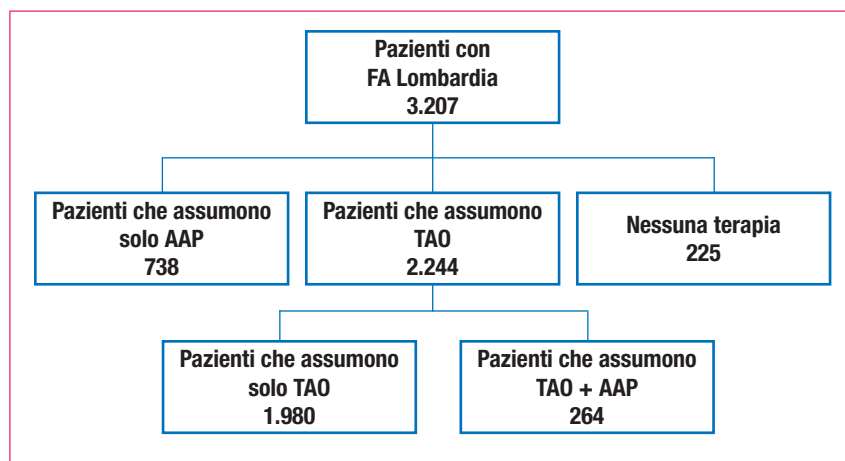
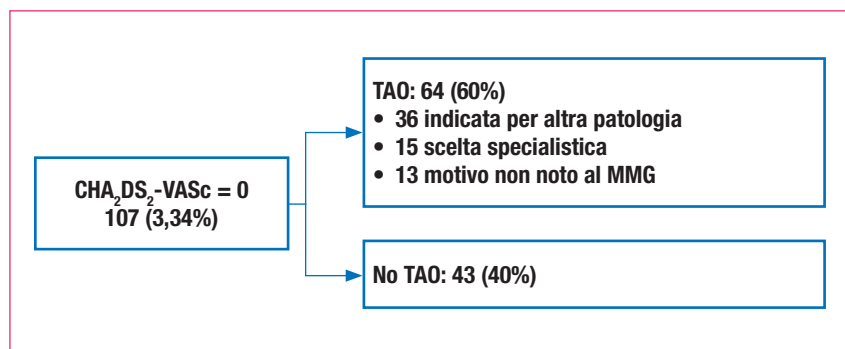


FIGURA 4.
Motivazioni relative alla prescrizione della TAO in pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 0$.



L'estrazione automatica dai nostri database del punteggio CHA_2DS_2-VASc consente di calcolare il rischio TE dei nostri assistiti (in media 3,6), risultato in linea con quelli della letteratura⁸ e indicativi di una popolazione ad elevato rischio TE.

Attraverso l'analisi dei sottogruppi a rischio TE basso, intermedio e alto abbiamo quindi cercato di verificare se il nostro comportamento prescrittivo è in accordo con le indicazioni delle linee guida^{2,3}.

I soggetti con $CHA_2DS_2-VASc = 0$ presentano un rischio TE sufficientemente basso da non richiedere un trattamento anticoagulante^{9,10}. La nostra estrazione mette in luce come il 40,7% di questi pazienti assuma TAO a discapito di quanto raccomandato dalle linee guida, in assenza di altre motivazioni o su indicazione specialistica senza consapevolezza da parte del MMG del reale motivo. Cruciale in questo caso risulterebbe la scarsa comunicazione con lo specialista che in una parte dei casi è il medico prescrittore.

Il rischio di ICTUS nei pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$ è dell'1,3% all'anno¹. In questi soggetti l'indicazione all'uso della TAO va valutata caso per caso in base ai fattori di rischio presentati dal paziente e al concomitante rischio emorragico; bisogna inoltre tener presente che il rischio emorragico secondario alla TAO è circa lo stesso (1,2%)¹¹. All'interno del CHA_2DS_2-VASc score, i fattori di rischio TE cui viene assegnato un punto non presentano lo stesso rischio relativo di eventi, l'ipertensione arteriosa e i precedenti vascolari anamnestici incrementano sensibilmente il rischio relativo di ictus, rispetto ad esempio al sesso F¹⁰. Dati più recenti provenienti da un ampio database danese confermano che tutti i pazienti con score = 1 sono candidabili alla TAO, a eccezione di quelli che presentano come unico fattore di rischio il sesso F¹². Un aspetto problematico emerso dal nostro studio è la mancata profilassi nell'89% dei soggetti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$ che in maggioranza assumono AAP, mentre il 43% non assume alcuna terapia profilattica. Anche in questo caso la scelta è più spesso dello specialista.

I pazienti con $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, rappresentano nella nostra casistica il sottogruppo prevalente, che secondo le linee guida ha

FIGURA 5.

Motivazioni relative alla mancata profilassi antitrombotica nei pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc = 1$.

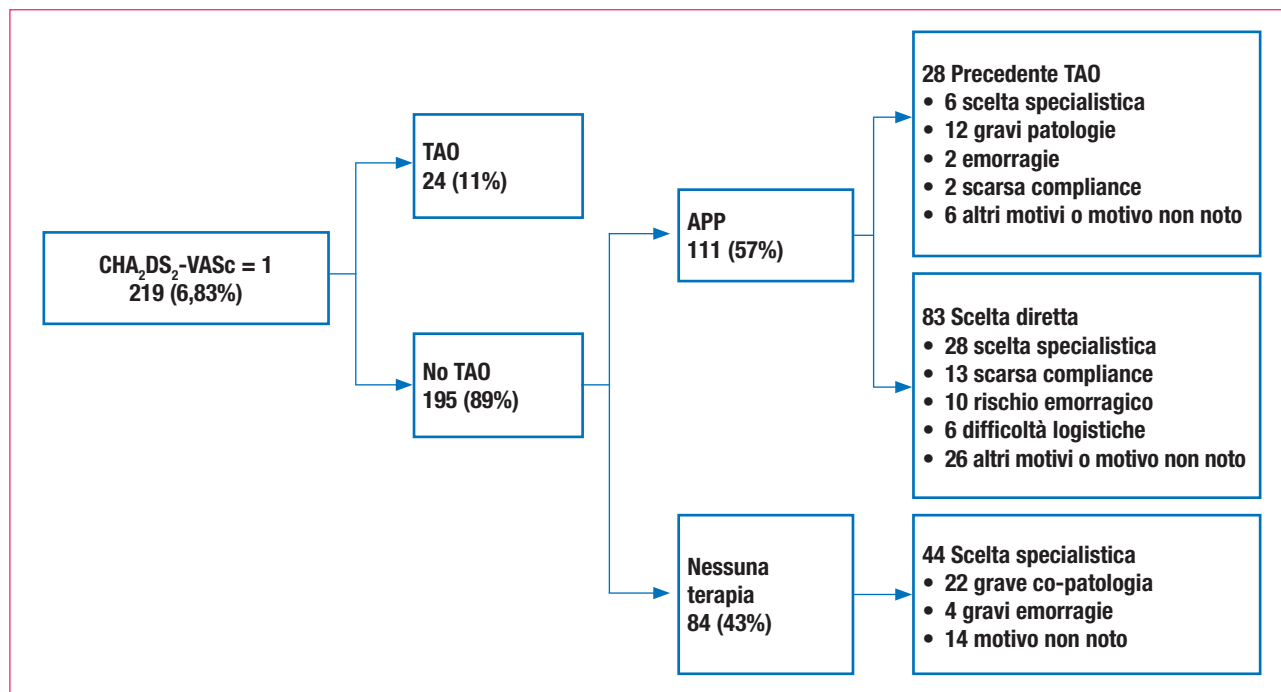
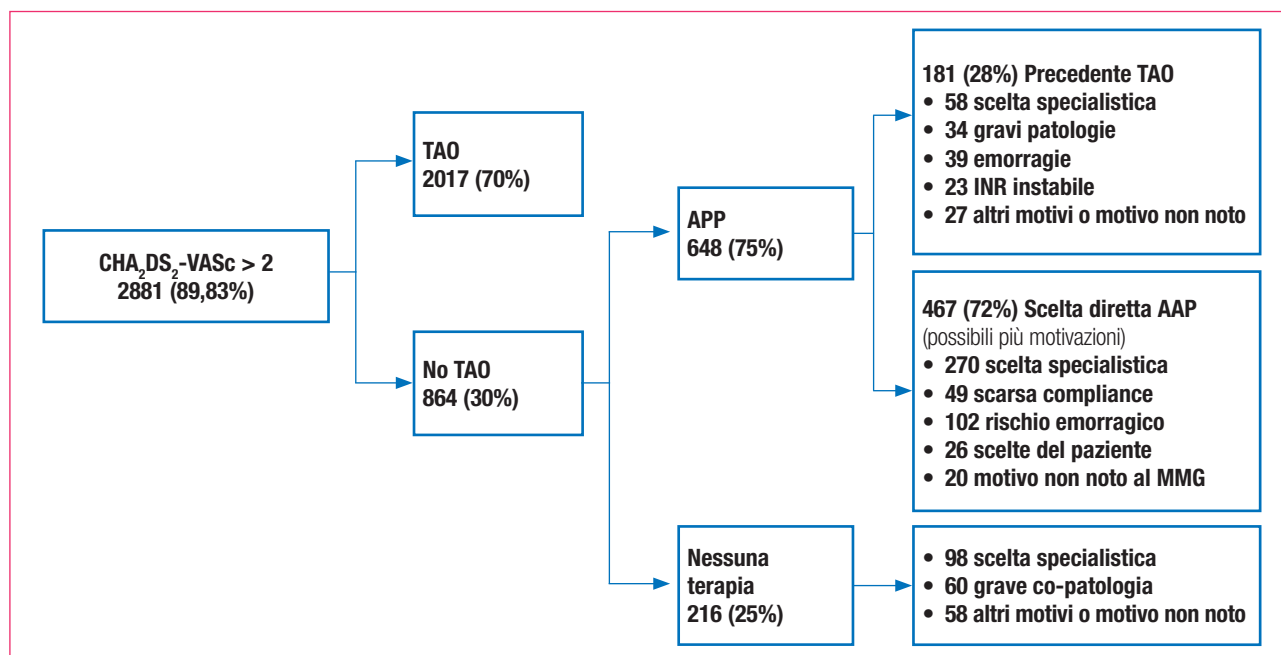


FIGURA 6.

Motivazioni relative alla mancata profilassi antitrombotica nei pazienti con punteggio $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$.



un rischio TE elevato e in cui il trattamento AO è fortemente raccomandato. Nel nostro studio tuttavia la TAO è prescritta solo al 70% dei pazienti. Seppure negli ultimi anni la tendenza alla prescrizione degli AO abbia subito un lieve miglioramento, i nostri dati

confermano come ancora oggi la TAO venga sottoutilizzata, soprattutto nei pazienti che ne beneficerebbero maggiormente². Un aspetto che richiede un commento a parte è l'impiego significativo degli AAP al posto della TAO nei soggetti affetti da FA

e con $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$. È ormai acquisito che l'acido acetilsalicilico (ASA) riduce il rischio di ictus nei pazienti affetti da FA soltanto del 22% vs il 64%, ottenibile con la TAO ben condotta e comunque l'ASA riduce prevalentemente il rischio di ictus

non cardioembolico, a fronte di un rischio emorragico non molto inferiore a quello del Warfarin¹³. Pertanto, la terapia antiaggregante andrebbe prescritta unicamente ai soggetti con indicazione alla TAO, ma non eleggibili a questo tipo di trattamento. A tale scopo però, è preferibile la duplice terapia antiaggregante (DAPT) con ASA e clopidogrel, che nello studio ACTIVE si è dimostrata superiore al solo ASA, sebbene gravata da un maggior rischio emorragico¹⁴.

Un ulteriore elemento di riflessione emerso dalla nostra Survey è che tra i pazienti che assumono l'AAP, il 28% dei pazienti con score ≥ 2 e il 25% di quelli con score = 1 ha assunto in precedenza la TAO, confermando i risultati di due importanti studi che hanno rilevato un tasso d'interruzione della TAO attorno al 26-34% a un anno dall'inizio della terapia¹⁵. Dati della letteratura riferiti al nostro Paese rivelano che, rispettivamente a 1 e 2 anni, soltanto il 42 e il 24% dei pazienti in TAO non interrompe la terapia¹⁶. Circa i motivi dell'interruzione della TAO (Figg. 5, 6), se escludiamo i soggetti affetti da copatologie gravi per i quali il trattamento era ritenuto irrilevante, vengono riportate come motivazioni: le gravi emorragie in corso di TAO, la scarsa compliance e le scelte specialistiche.

La mancata compliance del paziente può essere secondaria a diversi fattori, tra cui polifarmacoterapia, decadimento cognitivo, patologie psichiatriche, difficoltà pratiche di assunzione fattori ambientali e sociali incluse le difficoltà logistiche di effettuazione periodica dell'INR, elementi in genere noti soprattutto al MMG che, d'altra parte, dovrebbe essere consapevole anche del rischio di mortalità, morbilità e spreco di risorse economiche derivanti dall'utilizzo scorretto o discontinuo dei farmaci.

I motivi per la scelta immediata di antiaggreganti piastrinici (Figg. 5, 6) ricalcano i precedenti; la scelta specialistica sembra condizionare più di altri fattori la decisione prescrittiva del MMG, ma in alcuni casi, specie nei pazienti a rischio medio, è il paziente stesso a preferire l'AAP; in entrambi in casi risulta cruciale migliorare l'aspetto comunicativo tra MMG e specialista.

L'aspetto più critico per il successo della terapia con AO è rappresentato dalla necessità di monitoraggio della terapia. La

maggior parte dei MMG lombardi reclutati nello studio gestisce per almeno il 50% i pazienti in TAO, in generale però nel nostro territorio vi possono essere livelli anche molto differenti di presa in carico: da chi gestisce in proprio tutti i pazienti in TAO a chi delega interamente la gestione dei propri pazienti a un centro ospedaliero/specialistico.

Conclusioni

Da questa indagine condotta nel "mondo reale" della MG lombarda si conferma la prevalenza non trascurabile della FA e la presenza di ampi spazi di miglioramento per la profilassi del TE. Una migliore collaborazione tra MMG e specialista è sempre auspicabile, ma richiede interventi di tipo culturale e organizzativo realizzabili in tempi lunghi. Un audit periodico sulle cartelle cliniche e interventi personalizzati, effettuati con gli strumenti della medicina di iniziativa, sembrano essere più facilmente realizzabili in tempi ragionevoli.

Addendum

Si ritiene attualmente, che la scelta del trattamento anticoagulante non possa prescindere, oltre che della stratificazione del rischio trombotico, anche della valutazione del rischio emorragico del paziente. Questo elemento, insieme a una riflessione sull'impatto che i NAO potrebbero avere nella gestione appropriata della profilassi del TE nel paziente con FA, è stato valutato in una estensione successiva dell'indagine.

Bibliografia

- 1 Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- 2 Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:271-47.
- 3 January CT, Wann LS, Alpert JS, et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and

the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-104.

- 4 Italian Institute of Statistics (ISTAT). *Life tables of the Italian population*. http://demo.istat.it/index_e.html. 2014.
- 5 Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol* 2013;11:705-11.
- 6 www.cuore.iss.it.
- 7 ANMCO-AIAC Friuli-Venezia Giulia. *Follow-up del cardiopatico con aritmie. Documento di consenso regionale 2011*. http://www.anmco.it/regioni/elenco/friuli/download/Follow%20up%20del%20Cardiopatico%20con%20Aritmie_Documento%20ANMCO.pdf.
- 8 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- 9 Pisters R, Lane DA, Marin F, et al. *Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation*. *Circ J* 2012;76:2289-304.
- 10 Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, et al. *Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASc score*. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-94.
- 11 Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. *The CHA₂DS₂-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS₂ score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy*. *Eur Heart J* 2013;34:170-6.
- 12 Taillander S, Olesen JB, Clémenty N, et al. *Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc Score = in a community-based cohort study*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:708-13.
- 13 Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. *Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators*. *Stroke* 2009;40:1410-6.
- 14 Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. *ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
- 15 Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. *Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624-31.
- 16 Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. *A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care*. *Thromb Haemost* 2010;103:968-75.



HS-Newsletter

Health Search, istituto di ricerca della S.I.M.G.
(Società Italiana di Medicina Generale)



SOMMARIO

News...

Budget per l'assistenza sanitaria ad ogni medico di famiglia. "Ecco il nuovo modello tutto italiano di controllo della spesa"

Lo ha elaborato la SIMG. Il presidente Claudio Cricelli: "Fino ad oggi, nel nostro Paese, la regolazione dei fondi per i clinici del territorio si basa su modelli mutuati dall'estero, che non considerano le caratteristiche del sistema e la variabilità di costo di ogni malato. Questo lavoro invece garantisce più vigilanza contro le ripartizioni improprie"....

continua a pagina 2

Analisi del mese...

Impatto epidemiologico delle Malattie Reumatiche e Osteoarticolari nella Medicina Generale Italiana

Le malattie reumatiche e osteoarticolari rientrano tra le malattie degenerative con tipologie ed eziopatologie eteromorfe. Infatti, esse possono prevedere un interessamento articolare, peri-articolare e dei tessuti molli e, inoltre, possono avere una natura flogistica, degenerativa e immunitaria, con manifestazioni cliniche di collagenosi, reumatismi, condizioni dismetaboliche delle ossa, ecc..

Secondo l'OMS, le malattie reumatiche sono la prima causa di dolore e di disabilità in Europa e, da sole, rappresentano la metà delle patologie croniche che possono indurre disabilità correlata e maggior rischio cardiovascolare, soprattutto nella popolazione di età >65 anni....

continua a pagina 3

News

Budget per l'assistenza sanitaria ad ogni Medico di Famiglia.
"Ecco il nuovo modello tutto italiano di controllo della spesa"

Analisi del mese

Impatto epidemiologico delle Malattie Reumatiche e Osteoarticolari nella Medicina Generale Italiana

a cura dei

*Dott. Salvatore Campo e
Giuseppe Mastro Simone*

Ultima pubblicazione HS

Sviluppo e validazione di un indice per l'aggiustamento dei costi sanitari nella Medicina Generale Italiana

tratto dalla rivista "Value in Health"

Progetti Internazionali e Team Operativo

Come accedere al Database: ricerche ed analisi

Contatti

HEALTH SEARCH (SIMG)

Via Sestese, 61
50141 Firenze. Italia
+39 055 4590716
+39 055 494900
Orario: Lunedì - Venerdì 9.00-18.00
E-mail: info@healthsearch.it
Web: www.healthsearch.it

IMS-THALES

Assistenza Tecnica
Numero Verde: 800.199.846
Orario: Lunedì - Venerdì 10.30-12.30,
14.30-17.00
E-Mail: medicithales@it.imshealth.com

Budget per l'assistenza sanitaria ad ogni medico di famiglia. "Ecco il nuovo modello tutto italiano di controllo della spesa"

Lo studio di Health Search in pubblicazione sulla rivista Value in Health

Lo ha elaborato la SIMG. Il presidente Claudio Cricelli: "Fino ad oggi, nel nostro Paese, la regolazione dei fondi per i clinici del territorio si basa su modelli mutuati dall'estero, che non considerano le caratteristiche del sistema e la variabilità di costo di ogni malato. Questo lavoro invece garantisce più vigilanza contro le ripartizioni improprie".

Roma - Un nuovo strumento di calcolo per predire in modo accurato i costi di assistenza a carico delle singole autorità territoriali e dei medici di famiglia. È quanto sviluppato dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). "Periodicamente le autorità stabiliscono la quota di capitale da destinare a un contesto regionale, alla singola ASL o al medico - spiega il dott. Claudio Cricelli, Presidente SIMG -. Ad oggi, in Italia, l'assegnazione dei fondi è definita solo sulle caratteristiche demografiche della popolazione (sesso ed età del paziente); molte autorità territoriali si basano su sistemi pensati e validati all'estero, con parametri diversi da quelli del Bel Paese. Abbiamo individuato un metodo efficace, il primo tutto italiano, pensato in favore dei pazienti e sulle esigenze reali dei clinici di casa nostra". Il lavoro è in stampa sulla prestigiosa rivista internazionale Value in Health della International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. La ricerca è stata condotta dalla SIMG grazie al database di "Health Search". Sono stati considerati due gruppi di circa 25mila pazienti con patologie acute e croniche, registrati tra il 2008 e il 2010. Sul primo gruppo è stato impostato l'algoritmo, sul secondo è stato validato. "Il database ci ha permesso di elaborare un sistema fondato sul mondo reale e quindi immediatamente applicabile nel panorama sanitario -. spiega il dott. Francesco Lapi, Direttore della Ricerca di 'Health Search' e autore dello studio - Abbiamo raccolto tutti i dati clinici e la spesa di ogni paziente a carico del Medico di Medicina Generale. Abbiamo quindi considerato non più puri valori demografici, ma anche la variabilità dei costi delle persone in carico a uno stesso clinico, tra provincia e provincia, tra le Asl, le Regioni e il comportamento prescrittivo dei medici. Sulla base di queste variabili, abbiamo creato un algoritmo, che ci fornisce la predizione della spesa per ogni paziente corretta per la sua specifica complessità clinica". Il sistema è valido e di immediata applicazione nella pratica clinica. "Questo modello consentirà ai medici e alle autorità sanitarie di conoscere i costi reali per ogni malato in cura e di regolare in modo equo e definito i budget da stanziare per la sua assistenza - prosegue il dott. Lapi - Non solo. Potrà essere usato anche come sistema di vigilanza: sia le autorità che i clinici stessi potranno, infatti, monitorare come vengono impiegati i fondi assegnati. In questo modo sarà più facile controllare la loro gestione delle risorse". Un sistema innovativo e trasversale, già sviluppato in altri Paesi. "Gli Stati Uniti e poi la Gran Bretagna hanno approvato già da tempo modelli analoghi - aggiunge il dott. Lapi -. In Italia, invece, siamo in ritardo. Attualmente le autorità amministrative continuano a basarsi su sistemi influenzati da alcune limitazioni, che considerano soltanto caratteristiche demografiche o che sono mutuati da realtà internazionali, studiati quindi su una popolazione e per un sistema sanitario diversi dal nostro, con il rischio di predire dati impropri". "Questo lavoro, proprio perché costruito su dati reali del nostro Paese - conclude il dott. Claudio Cricelli - fornisce finalmente un modello utile a garantire la sostenibilità del sistema e un'efficace gestione delle risorse disponibili per ogni persona assistita".

Ufficio stampa SIMG
Intermedia
intermedia@intermedianews.it
030.226105 - 333.1048693 - 335.265394

Maggiori dettagli sullo studio sono disponibili nella sezione "Ultima pubblicazione HS" a pagina 6

Analisi del mese

Impatto epidemiologico delle Malattie Reumatiche e Osteoarticolari nella Medicina Generale Italiana

Premessa

Le malattie reumatiche e osteoarticolari rientrano tra le malattie degenerative con tipologie ed eziopatologie eteromorfe. Infatti, esse possono prevedere un interessamento articolare, peri-articolare e dei tessuti molli e, inoltre, possono avere una natura flogistica, degenerativa e immunitaria, con manifestazioni cliniche di collagenosi, reumatismi, condizioni dismetaboliche delle ossa, ecc..

Secondo l'OMS, le malattie reumatiche sono la prima causa di dolore e di disabilità in Europa e, da sole, rappresentano la metà delle patologie croniche che possono indurre disabilità correlata e maggior rischio cardio-vascolare, soprattutto nella popolazione di età >65 anni.

La prevalenza delle malattie reumatiche è in crescita in Italia e, oltre ai disagi e alle disabilità per chi ne è colpito, comportano aumento dei costi sanitari diretti e indiretti. Solo per l'artrite reumatoide, uno studio realizzato nel 2010 dall'Università Cattolica di Roma ha stimato i costi complessivi in 3,2 miliardi di euro per il 2009. Il loro peso sul prodotto interno lordo è pari a circa lo 0,2%. Dai dati che emergono dal primo censimento ufficiale delle malattie reumatiche, promosso dall'Associazione malati reumatici Emilia Romagna (Amrer) e misurato in base ai codici di esenzione di sette patologie tra le più gravi e invalidanti, emerge che sono esattamente 371.586 i pazienti esentati in 150 AUSL distribuite nelle singole regioni, pari allo 0,6% della popolazione italiana. Il 68% di questi pazienti è donna e oltre la metà del campione censito è in età lavorativa, ossia tra i 45 e i 65 anni.

Secondo l'Indagine Multiscopo Istat 2010, artrite/artrosi colpiscono il 17,3% della popolazione, mentre l'osteoporosi il 7,3%. Questi dati confermano l'aumento di prevalenza delle principali malattie reumatiche in entrambi i sessi; l'analisi per genere ne evidenzia una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini (22,1% di artrite/artrosi nelle donne vs 12,1% negli uomini). Tale differenza è ancora più marcata se si considera l'osteoporosi (12,0% nelle donne vs 1,7% negli uomini). La distribuzione regionale mostra una prevalenza più elevata in Umbria, Basilicata, Sardegna e Abruzzo (>20%), mentre i valori più bassi si riscontrano nelle Province Autonome di Trento e Bolzano. L'epidemiologia di queste condizioni evidenzia la rilevanza di tali patologie per la medicina generale che deve farsene carico direttamente o in share management con lo specialista. L'obiettivo del presente studio è, pertanto, quello di fornire la prevalenza puntuale delle diverse malattie reumatiche e osteoarticolari in Italia.

Metodi

Sono stati considerati eleggibili i pazienti in carico presso gli 800 MMG del network HS, "validati" per la qualità del dato registrato. Tali soggetti dovevano avere un'età ≥ 14 anni e dovevano essere attivi nel database HS al 31 dicembre del 2013.

A partire da questa popolazione di riferimento, mediante l'individuazione di specifici codici ICD9CM, sono state calcolate le prevalenze (%) delle seguenti patologie reumatiche e osteoarticolari: Gotta (ICD9CM: 274*), Poliartrite (390*), Poliartrite nodosa (446*), Lupus eritematoso (695.4*), Psoriasi e affezioni similari (696*), Lupus eritematoso sistemico (710.0*), Sclerodermia (710.1*), Sindrome di Sjogren (710.2*), Polimiosite con interessamento cutaneo, dermatomiosite (710.3*), Polimiosite (710.4*), Malattie del collagene (710.9*), Artrite reumatoide e altre poliartropatie infiammatorie (714*), Artrosi (715*), Altre artropatie non specificate (716*), Artrite (716.9*), Polimialgia reumatica (725*), Periartrite (726*), Fibromialgia (729.0*), Osteoporosi (733*).

Per ogni patologia sopraelencata la prevalenza è stata calcolata nel modo seguente:

[numeratore] numero di individui con una data diagnosi tra quelle sopraelencate;

[denominatore] numero di individui ≥ 14 anni, presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS attiva al 31 dicembre del 2013.

Le analisi sono state stratificate per genere ed età, nonché per distribuzione geografica.

Risultati

A partire dalla popolazione attiva di 1.064.565 assistiti degli 800 MMG ricercatori HS, al 31 dicembre 2013, sono stati identificati i pazienti con una diagnosi di malattia reumatica od osteoarticolare. Le patologie a più alta prevalenza sono state: la periartrite (20,85%), l'artrosi (18,11%) e l'osteoporosi (9,79%). Tra le patologie con una prevalenza tra il 5% e l'1% si ritrovano: la psoriasi che ha interessato il 4,54% della popolazione, seguita da artropatie non specificate (3,05%), dall'artrite (2,25%), dalla gotta (1,11%), dalla fibromialgia (1,10%) e dall'artrite reumatoide (1,03%). Patologie con una prevalenza inferiore all'1% sono state: la polimialgia reumatica (0,59%), la sindrome di Sjogren (0,20%), le malattie del collagene (0,12%), il lupus eritematoso sistemico (0,09%), la sclerodermia e la poliartrite nodosa (entrambe 0,07%), il lupus eritematoso (0,06%) e la poliomiosite (0,01%) (**Figura 1**).

In tutte le patologie analizzate, con la sola eccezione della gotta e della psoriasi, la prevalenza nel sesso femminile è molto più elevata di quella del sesso maschile. In particolare, tale differenza è molto marcata per l'osteoporosi e per la sindrome di Sjogren, dove il rapporto F:M è 9:1. Tale rapporto è all'incirca 5:1 per le malattie del collagene, per il lupus eritematoso sistemico e per la sclerodermia. Altre patologie, invece, presentano un rapporto F:M di circa 2:1, come l'artrite reumatoide, la polimialgia reumatica e la poliartrite. Come già riportato, il rapporto F:M si inverte solo nel caso della gotta, dove è pari a 1:3. Mentre, per le restanti condizioni studiate è all'incirca 1:1.

Analisi del mese

La distribuzione per fasce d'età della patologia a più alta prevalenza tra quelle studiate, ossia la periartrite, mostra come questa interessi maggiormente la popolazione più anziana, raggiungendo una prevalenza di 32,57% nella fascia 65-74 anni. Inoltre, è possibile osservare un gradiente geografico con stime di prevalenza più elevate nelle regioni del Centro-Nord e stime inferiori nel Sud e nelle Isole (**Tabella 1**). Com'è prevedibile, sia la distribuzione per fascia d'età, sia quella per area geografica, differiscono molto in funzione della patologia presa in esame.

Figura 1. Prevalenza (%) delle malattie reumatiche e osteoarticolari nella popolazione attiva al 31 dicembre 2013 del campione degli 800 medici Health Search. Distribuzione per genere.

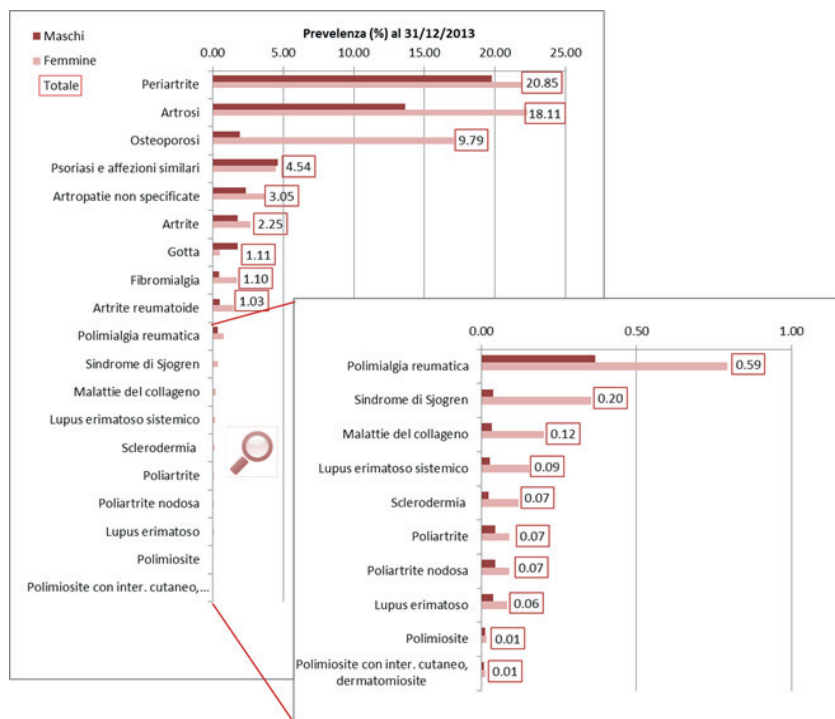


Tabella 1. Prevalenza (%) di Periartrite al 31/12/2013 nella popolazione attiva del campione dei 800 medici Health Search. Distribuzione per sesso, fasce d'età e area geografica

	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Fasce d'età						
15-24	3084	5,48	2378	4,63	5462	5,08
25-34	6916	9,69	5645	7,93	12561	8,81
35-44	13069	14,12	12688	13,44	25757	13,78
45-54	21650	22,47	25610	25,62	47260	24,07
55-64	22438	28,69	26796	32,97	49234	30,87
65-74	19931	30,70	24220	34,20	44151	32,53
75-84	11601	28,91	17664	31,23	29265	30,27
>=85	2638	21,18	5635	21,12	8273	21,14
Area geografica						
Piemonte/Aosta	7179	20,73	8242	22,28	15421	21,53
Liguria	3117	19,33	3924	21,92	7041	20,69
Lombardia	18783	21,82	21210	23,75	39993	22,80
Trentino/FVG	7378	25,39	9097	28,52	16475	27,03
Veneto	9258	23,45	11229	26,66	20487	25,11
Emilia Romagna	7092	25,65	9007	28,70	16099	27,27
Toscana	6313	23,53	7579	26,61	13892	25,12
Umbria	3132	20,15	3713	21,84	6845	21,03
Marche	2806	22,99	2910	22,94	5716	22,96
Lazio	5337	13,28	6641	14,81	11978	14,09
Abruzzo/Molise	3595	21,38	4416	23,97	8011	22,73
Campania	7340	15,38	9324	17,72	16664	16,61
Puglia	6780	17,37	7734	18,77	14514	18,09
Basilicata/Calabria	4114	18,14	4796	20,10	8910	19,14
Sicilia	7095	15,47	8366	16,68	15461	16,10
Sardegna	2008	16,26	2448	18,21	4456	17,28
TOTALE	101327	19,78	120636	21,84	221963	20,85

Analisi del mese

Il parere del Medico di Medicina Generale

Dal presente studio si evince con chiarezza che le patologie reumatiche e osteoarticolari costituiscono una parte rilevante dei quadri di malattia in carico alla medicina generale. Inoltre, la maggior parte delle patologie osteoarticolari e reumatiche interessa la popolazione anziana, spesso affetta da diverse altre comorbidità e in trattamento con diverse terapie. L'alta prevalenza della periartrite che nella fascia d'età 65-74 anni è del 32,57% potrebbe comprendere anche le entesopatie che, specie quelle delle spalle, sono abbastanza frequenti nella popolazione anziana come patologia da usura cronica. Si pone per alcune condizioni, con sintomatologia che può afferire a patologie diverse, la problematica della corretta diagnosi.

Le patologie analizzate, tuttavia, sono molto differenti tra loro e richiedono, pertanto, una gestione diversificata del paziente in termini di esami laboratoristici, visite specialistiche e trattamenti farmacologici e non farmacologici. Sarebbe auspicabile una presa in carico di questi pazienti attraverso la costituzione di Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (Pdta) che mettano in rete funzionale i medici di medicina generale, i reumatologi territoriali, i reumatologi afferenti ai centri specialistici e i servizi socio-assistenziali, per interventi ottimali mirati alla corretta diagnosi, alle terapie, al recupero funzionale dell'individuo e al suo reinserimento nella vita socio-relazionale e lavorativa. Tale strategia consentirebbe un adeguato trattamento dei pazienti affetti da malattie reumatiche e osteoarticolari e, contemporaneamente, una più corretta allocazione delle risorse sanitarie.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. Disponibile al link: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
- Cicchetti A et al. Quanto costa la reumatologia. *Il Sole24Ore Sanità* 2010; 36:30
- Anmar Italia ONLUS. I numeri delle malattie reumatiche. Disponibile al link: <http://www.anmar-italia.it/cosa-facciamo/reumatologia-in-italia/39-rubriche/la-ricerca-e-fondamentale-come-vivo-la-malattia/39-i-numeri-delle-malattie-reumatiche>
- Ministero della salute. Relazione sullo stato sanitario del Paese. Disponibili al link: <http://www.rssp.salute.gov.it/rssp>

A cura dei Dott. Salvatore Campo e Giuseppe Mastro Simone

Ultima pubblicazione HS

Sviluppo e validazione di un indice per l'aggiustamento dei costi sanitari nella Medicina Generale Italiana

Francesco Lapi, Elisa Bianchini, Iacopo Cricelli, Gianluca Trifirò, Giampiero Mazzaglia, Claudio Cricelli

L'articolo illustra lo sviluppo e la validazione di un indice, denominato Italian Health Search Morbidity Index (HSM-Index) utile per una corretta valutazione dei costi sanitari nella medicina generale.

Tale problematica è sempre più rilevante, considerando che la gestione delle malattie croniche incide per circa l'80% dei costi sanitari. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato che i costi sanitari variano fortemente da medico a medico e dipendono da diversi fattori quali età e sesso degli assistiti ma, soprattutto, dalle comorbidità presenti. Pertanto, per una corretta valutazione dei costi sanitari sono necessari modelli di aggiustamento, denominati case-mix, che tengano conto di questi fattori e delle loro interconnessioni.

Questo lavoro descrive, quindi, un possibile modello di aggiustamento dei costi realizzato sulla base dei dati della medicina generale italiana. Infatti, il processo di sviluppo e validazione dell'HSM-Index è stato effettuato sulla popolazione di 1.076.311 pazienti presente nel database Health Search tra il 1 Gennaio 2008 e il 31 Dicembre 2010. I pazienti sono stati randomizzati in due coorti di studio: 538.254 soggetti nel gruppo di sviluppo e 538.057 soggetti nel gruppo di validazione.

L'esito dello studio era rappresentato dall'identificazione totale dei costi sanitari diretti, sostenuti dal sistema sanitario nazionale. E' stato valutato il costo medio per anno, comprendente le visite ambulatoriali, i referti specialistici, i test diagnostici e laboratoristici, nonché le prescrizioni dei farmaci a carico SSN. Per le analisi sono stati impiegati i costi stabiliti dal Ministero della Salute in base al formulario nazionale ufficiale. Per la valutazione di costi associati alle comorbidità è stato esaminato l'effetto di diverse patologie in funzione di età e sesso del paziente. Inoltre, sono state considerate diversamente le patologie croniche da quelle acute.

Per valutare le possibili interazioni tra diversi fattori dei pazienti (età, sesso, presenza di patologie croniche e acute, residenza e MMG) e l'aumento o la diminuzione dei costi, è stato impiegato un modello statistico, denominato multilevel generalized linear latent mixed model. I coefficienti (pesi) individuati da questo modello per ciascuno dei fattori sopra riportati, sono stati successivamente combinati per generare l'HSM-Index di ogni paziente. Tale indice è stato poi applicato al campione di validazione al fine di valutarne l'accuratezza.

Lo studio ha rilevato che il costo medio annuo per paziente è pari a €414,57, e che il valore mediano di HSM-Index è di 5,08 (con intervallo tra il 25° e il 75° percentile da 4,44 a 5,98). L'HSM-Index è stato in grado di spiegare il 50,7% della variabilità nei costi. Dalla sua validazione è emerso che il margine di errore nella stima dei costi è di circa il 10%. Questo studio è il primo a presentare un modello di case-mix sviluppato sulla base dei dati della medicina generale italiana. L'HSM-Index ha mostrato una buona accuratezza predittiva e ha evidenziato come le comorbidità giochino un ruolo di primaria importanza nell'aggiustamento dei costi, in quanto incidono per il 49,72% della loro variabilità. L'HSM-Index presenta diversi punti di forza, tra cui il tenere conto sia delle patologie croniche sia di quelle acute, e di essere stato sviluppato usando dati della reale pratica clinica propria della medicina generale. Un altro potenziale vantaggio di questo indice è costituito dalla sua possibile implementazione in un software per il controllo della spesa, sia rivolto sia agli stessi MMG, sia alle autorità sanitarie.

In conclusione, l'HSM-Index rappresenta un modello utile all'aggiustamento dei costi della medicina generale, e potrebbe assicurare una più equa allocazione delle risorse tra i diversi MMG.

a cura dei ricercatori di Health Search

tratto da Value in Health: the journal of the international society for pharmacoeconomics and outcomes research. (2015) in press

<http://www.valueinhealthjournal.com>



Progetti Internazionali



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 CSD LPD. Tale progetto consentirà di migliorare le conoscenze sulla sicurezza dei farmaci antidiabetici.



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 CSD LPD, che coprono più di 45 milioni di pazienti provenienti da 5 paesi europei (Italia, Olanda, Regno Unito, Germania e Danimarca).



ARITMO: Arrhythmogenic potential of drugs

www.aritmo-project.org

Il progetto ARITMO si propone di analizzare il profilo di rischio aritmogenico di circa 250 farmaci antipsicotici, anti-infettivi, ed anti-istaminici. La strategia consiste nell'utilizzo di dati provenienti da studi prospettici, database, tra i quali anche Health Search CSD LPD, e studi in-silico. Tutte queste informazioni verranno armonizzate con l'obiettivo di fornire un rapporto finale sul profilo di rischio aritmogenico dei farmaci osservati e sui determinanti clinici e genetici di tale rischio.



OCSE PSA: Early Diagnosis Project – PSA

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 CSD 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.

Il team operativo

Health Search, istituto di ricerca della S.I.M.G. (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie)

Direttore Generale



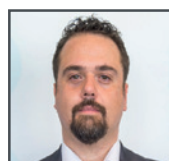
Iacopo Cricelli

Direttore della Ricerca



Francesco Lapi

Direttore Tecnico



Alessandro Pasqua

Consulente Scientifico



Carlo Piccini

Analisi Statistiche



Serena Pecchioli



Monica Simonetti



Elisa Bianchini

Data Manager



Mirko Monnini

Comunicazioni

Il Team di Ricerca HS con il contributo scientifico della SIMG ha partecipato allo sviluppo di un nuovo e affascinante programma: MilleGPG.

Health Search, per la sua struttura assolutamente non finanziata, non può permettersi di sostenere ulteriori costi; tuttavia Millennium a fronte della fruttuosa e lunga collaborazione ha ritenuto di poterci sostenere.

Ai ricercatori HS è pertanto dedicato un listino speciale per il primo anno, totalmente esclusivo e riservato; dando la possibilità di acquisire gratuitamente la licenza MilleGPG ad un costo ridotto del 50% per il contratto di manutenzione per il I anno al fine di premiare lo sforzo che quotidianamente fate per consentire la sopravvivenza della nostra rete di ricerca.



MilleGPG
Listino riservato esclusivamente ai Ricercatori Health Search – CSD

Licenza d'uso MilleGPG: ~~€ 200,00+IVA~~
GRATUITA

Canone annuo: ~~€ 200,00+IVA~~
e 100 + IVA

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

genomedics Millennium
SELEZIONE DI ESPERTI E PROFESSIONISTI DELLA RICERCA ITALIANA E MEDICINA GENERALE

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

Come accedere al database

Ricerche, Analisi e Studi

L'Istituto Health Search (HS) mette a disposizione le proprie informazioni e le proprie risorse ai fini di un'attività di promozione della ricerca scientifica "no profit". Poiché ogni richiesta di estrazione richiede un carico di lavoro aggiuntivo rispetto alle attività "istituzionali" proprie della struttura è importante fornire alcune brevi linee guida atte a facilitare i soggetti proponenti la ricerca.

Al fine di una corretta programmazione ogni richiesta dovrebbe contenere le seguenti informazioni: finalità della richiesta (ad es. congressi, lavori per ASL, pubblicazioni scientifiche); obiettivi dell'indagine; scadenze; periodo di riferimento; caratteristiche della popolazione in studio; uso dei codici internazionali di classificazione delle patologie (ICD-9 CM) e delle prescrizioni (ATC); la richiesta di accertamenti, ricoveri, visite specialistiche deve essere effettuata precisando l'esatta dicitura con cui le prestazioni sono definite in Millewin®; le informazioni da ricavare dagli accertamenti con valore necessitano di ulteriori specifiche di estrazione, ad esempio: *ultimo valore rispetto ad una determinata data; * media dei valori in un determinato arco temporale

Richieste "Semplici" (modulo e informazioni disponibili nel sito www.healthsearch.it sezione "Health Search/CSD-LPD" da compilare e rispedire all'indirizzo info@healthsearch.it)

In particolare rientrano in questa categoria tutte quelle richieste che si limitano alla valutazione di un evento di tipo descrittivo, come ad esempio:

- Prevalenza di patologia
- Incidenza cumulativa o Rischio
- Prevalenza d'uso di farmaci
- Prevalenza d'uso di prescrizione di indagini diagnostico-strumentali

Richieste "Articolate" (modulo e informazioni disponibili nel sito www.healthsearch.it sezione "Health Search/CSD-LPD" da compilare e rispedire all'indirizzo info@healthsearch.it)

Se la richiesta del medico ricercatore, alla luce della maggiore articolazione della ricerca (es. studio caso-controllo o coorte, valutazioni di efficacia di interventi formativi, studi di valutazione economica) non rientra in tali modelli si renderà necessario un processo di revisione da parte di un apposito comitato scientifico per l'approvazione finale della ricerca.

Elisabeth Roggla¹, Fabrizio Maria Gobba², Claudio Rovesta³,
Gian Maria Galeazzi⁴, Daniele Monzani⁵

¹Medico Chirurgo, Specialista in Odontoiatria e Protesi Dentale, Libero Professionista; ²Professore Associato di Medicina del lavoro, ³Professore Associato di Ortopedia, ⁴Professore Aggregato di Audiologia, Università di Modena e Reggio Emilia; ⁵ Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

I disturbi muscolo-scheletrici lavoro-correlati negli addetti alle professioni sanitarie: cause, sintomi, rimedi

I disturbi muscolo-scheletrici in ambito lavorativo

Camminare, correre, svolgere differenti discipline sportive, mantenere posture statiche prolungate (sia seduti che in piedi) sono tutte attività che gravano meccanicamente sul sistema muscolo-scheletrico, ovvero su articolazioni, muscoli, tendini e legamenti. L'attività antigravitazionale necessaria allo svolgimento delle suddette attività si basa su un complesso pattern recettoriale sia visivo che labirintico, le cui informazioni sull'ambiente circostante e sul movimento del corpo si integrano con quelle propriocettive provenienti dai recettori muscolari, tendinei e articolari e modulano sinergicamente gli stimoli della corteccia motoria sui motoneuroni α delle corna anteriori del midollo spinale (Fig. 1). Il risultato finale è una costante attività tonico-fasica della muscolatura estensoria del collo e del tronco, nonché degli arti inferiori il cui scopo è appunto quello di mantenere una postura adeguata con il minor dispendio di energia possibile. Se da un lato, svolgere una moderata attività fisica nel tempo libero è ritenuto salutare per il sistema muscolo-scheletrico in quanto inconfutabilmente in grado di prevenire osteoporosi e osteoartrite, un sovraccarico funzionale di uno o più distretti corporei (spalla, polso, rachide, ginocchio), come si verifica in alcune tipologie di lavoro più volte al giorno, per mesi, talvolta per anni, può costituire un rischio per l'insorgenza dei disturbi muscolo-scheletrici lavoro-cor-

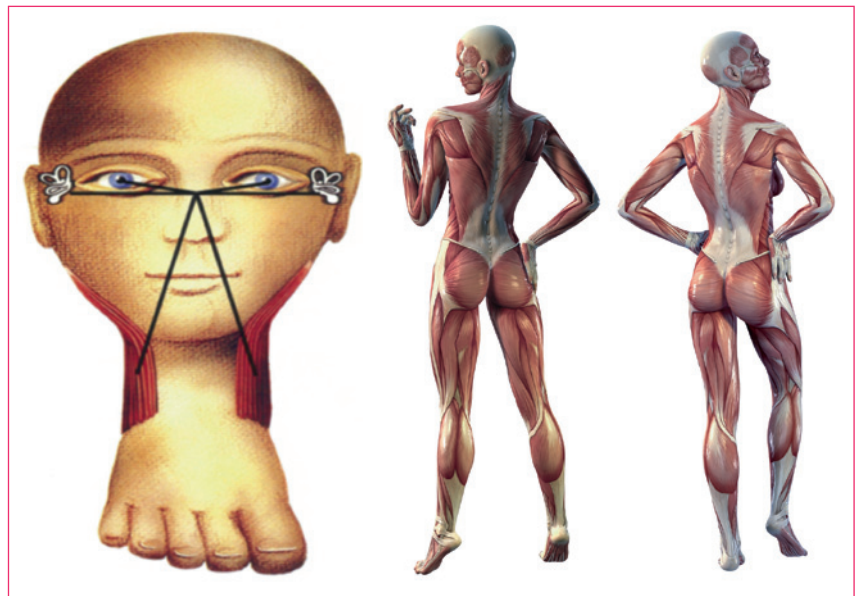
relati (DMS-LC), ovvero una molteplicità di affezioni infiammatorie e degenerative che inducono dolore e limitazione funzionale dei segmenti somatici interessati.

È noto che l'assumere posture scomode e/o scorrette, i movimenti ripetitivi del braccio (soprattutto se eseguiti con l'arto superiore sopra l'altezza della spalla), la torsione del polso e la prensione della mano, pur

essendo da tempo indicati come possibili fattori di rischio per l'insorgenza dei DMS-LC, sono comuni attività motorie della vita quotidiana, di per sé prive di effetti negativi. Ciò che le rende pericolose in alcuni ambiti lavorativi, all'opposto, è la continua ripetizione, l'esecuzione con forza, la velocità e la mancanza di adeguate pause temporali. In realtà è raro che ciascuno dei suddetti fat-

FIGURA 1.

Il controllo posturale sia statico che dinamico all'interno di un campo gravitazionale si basa su un complesso di informazioni recettoriali (visive, labirintiche, propriocettive) che modulano gli impulsi che la corteccia motoria invia ai motoneuroni del midollo spinale i quali, a loro volta, generano un'intensa attività tonico-fasica della muscolatura prevalentemente estensoria del rachide e degli arti inferiori.



tori, se presente isolatamente, possa causare l'insorgenza di un DMS-LC, ma la loro associazione genera molto frequentemente fatica muscolare, successivamente dolore e, infine, alterazioni anatomico-patologiche permanenti. Pertanto si ritiene che i DMS-LC si instaurino quando l'elasticità e la resistenza dei muscoli, delle articolazioni e dei legamenti vengono ripetutamente superate dalle richieste che le forze esterne esercitano su di essi in relazione a condizioni ergonomiche scadenti.

I DMS rappresentano la patologia lavoro-correlata più frequente, che affligge tanto i lavoratori impegnati in attività fisiche pesanti (ad esempio i minatori) sia coloro che svolgono attività sedentarie con ridotto sforzo muscolare (ad esempio i videoterminalisti). L'Organizzazione Mondiale della Sanità riconosce che tali disturbi sono da considerarsi lavoro-correlati quando le attività lavorative e l'ambiente di lavoro contribuiscono in modo significativo alla loro insorgenza o esacerbazione, anche se non ne rappresentano l'unica causa determinante.

I DMS-LC, ai quali si associano quasi costantemente dolore e limitazione funzionale, comprendono le infiammazioni tendinee (tendinopatia della cuffia dei rotatori, epicondilita, borsite del ginocchio) riferibili per lo più a sovraccarichi funzionali, le sindromi compressive (sindrome del tunnel carpale), le degenerazioni/dislocazioni dei dischi intervertebrali con conseguente insorgenza di sindromi compressive a livello delle radici dei nervi spinali (cervico-brachialgia, lombo-sciatalgia) o più genericamente le mialgie distrettuali (soprattutto del collo del trapezio e della schiena) a patogenesi multifattoriale. Anche alcune patologie cronico-degenerative delle articolazioni, come ad esempio l'osteoartrosi del ginocchio, sono più frequenti in alcune categorie di lavoratori rispetto alla popolazione in generale (Fig. 2).

L'insorgenza dei DMS, già a partire dall'inizio del 1700, è stata messa in relazione eziopatogenetica con l'attività lavorativa. Tuttavia, soltanto a partire dagli anni '70, i fattori occupazionali sono stati esaminati con metodi epidemiologici, e il rapporto tra DMS e attività lavorativa si è sviluppato con crescente rigore scientifico. Tuttavia, tale rapporto resta ancora oggi oggetto di un ampio dibattito

FIGURA 2.

I dati elaborati nel 2006 dall'U.S. Bureau of Labor Statistics evidenziano che i DMS del ginocchio rappresentano il 65% dei DMS degli arti inferiori e il 5% del totale (Discobolus, Kunsthistorisches Museum, Vienna. Autore della fotografia originale: Yair Haklai, mod.).



e, solo grazie alla revisione della letteratura, siamo oggi in grado di delinearne alcuni aspetti fondamentali.

I dati epidemiologici più rilevanti relativi ai DMS-LC indicano che in Europa:

- le sindromi dolorose della schiena, del collo e degli arti superiori sono le principali cause di disabilità lavorativa;
- in un campione di 35.550 lavoratori appartenenti ai 27 Stati Membri della Comunità Europea e a sei paesi extra-comunitari (Turchia, Croazia, Kosovo, Albania, Montenegro, Norvegia) la prevalenza del mal di schiena è pari a 46,1% e quella del dolore all'arto superiore e al collo pari al 44,6% (Fig. 3);
- i costi per la diagnosi e il trattamento dei DMS-LC (limitatamente ai disturbi cervicali e degli arti superiori), insieme ai costi relativi all'assenza dal luogo di lavoro per malattia, sono stati stimati

tra lo 0,5 e il 2% del prodotto nazionale lordo nei paesi nordici dell'Europa.

Ulteriori valutazioni di carattere socio-economico condotte negli Stati Uniti, indicano che:

- i DMS-LC rappresentano la categoria più frequente di menomazione dell'integrità fisica dei lavoratori e sono responsabili di quasi il 30% dei costi risarcitori per danni alla salute;
- nel 2011, le industrie statunitensi hanno speso 50 miliardi di dollari in costi diretti (monte ore perse per assenza dal lavoro) per i DMS-LC;
- il costo diretto medio per ogni singolo evento è stato di quasi 15.000 dollari;
- i costi indiretti sostenuti dagli individui, dalle famiglie, dalle organizzazioni sanitarie hanno, nello stesso arco temporale, superato di 5 volte i costi diretti.

Nel 2012, quasi la metà degli infortuni e delle malattie denunciate dagli infermieri e dal personale di supporto infermieristico sono stati i disturbi muscolo-scheletrici, ovviamente correlati alla movimentazione dei pazienti. L'incidenza dei DMS lavoro-correlati in queste categorie è risultata quasi 4 volte superiore alla media di tutti i lavoratori (Fig. 4).

FIGURA 3.

Dall'analisi dei dati dell'European Working Condition Survey (EWCS) del 2010, la prevalenza del mal di schiena è pari a 46,1% e quella del dolore all'arto superiore e al collo pari al 44,6% nella popolazione in età lavorativa della Comunità Europea.



Quali fattori possono contribuire all'insorgenza e alla cronicizzazione dei disturbi muscolo-scheletrici lavoro-correlati?

Una grande parte della popolazione adulta può soffrire di un DMS-LC almeno una volta nella vita, ma molti individui ne accusano i sintomi più di una volta. I DMS-LC possono essere pertanto malattie episodiche, perché il dolore spesso regredisce dopo un adeguato periodo di riposo ed eventuale adeguata terapia, ovvero quando viene cambiata la tipologia di mansione lavorativa e/o migliorate le condizioni ergonomiche in cui si svolge. Tuttavia, in funzione delle sollecitazioni esercitate sui tessuti e/o delle forze impiegate nell'esecuzione del compito, della loro ripetitività e del protrarsi nel tempo, nonché in funzione di fattori individuali predisponenti (quali l'obesità e il fumo) e di fattori psicosociali riconducibili allo stress occupazionale, alcuni DMS-LC possono diventare altamente recidivanti o persistenti, generando progressiva disabilità, periodi di assenza per malattia e/o cessazione anticipata dall'attività lavorativa. Quattro diverse classi di fattori possono contribuire all'insorgenza e alla cronicizzazione dei DMS-LC:

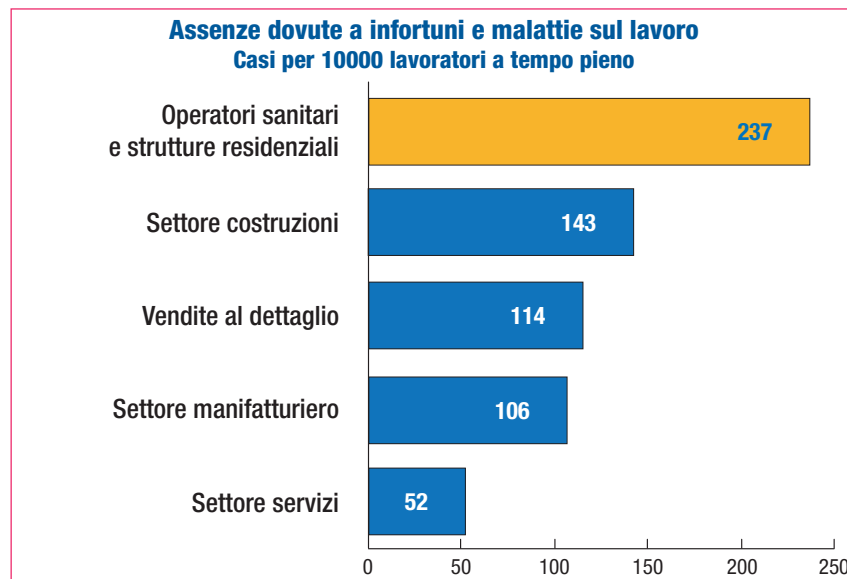
- fattori legati al lavoro sia di ordine fisico che biomeccanico;
- fattori legati all'organizzazione del lavoro e/o alle condizioni psicosociali che caratterizzano il luogo di lavoro;
- fattori individuali o personali;
- fattori legati al contesto sociale.

Fattori fisici e biomeccanici

Come già detto, l'impiego della forza, le posture incongrue e prolungate, le vibrazioni e il lavoro a basse temperature sono considerati i principali fattori biomeccanici e fisici in relazione all'insorgenza dei DMS-LC. È risaputo che tutti i tessuti molli, compresi quello muscolare, possono subire danni se sottoposti a uno sforzo eccessivo. Infatti, nonostante il tessuto muscolare umano sia in grado di aumentare la resistenza agli sforzi se adeguatamente sollecitato (effetto "training") e sia dotato della capacità di "autoriparazione" dopo uno sforzo eccessivo, l'esposizione cronica a sforzi ripetuti

FIGURA 4.

Nel 2012 gli infortuni e le malattie denunciate da infermieri e operatori sanitari nelle strutture residenziali sono risultati significativamente più alti di quelli del settore delle costruzioni, 2-3 volte superiore a quelli delle vendite al dettaglio e del settore manifatturiero (da Bureau of Labor Statistics, 2012).



sia intensi che non, esita in un processo infiammatorio con decremento della forza, dolore e successiva evoluzione in fibrosi. È inoltre noto che il mantenimento prolungato nel tempo di posture obbligate e non neutre, come il capo e il tronco flessi anteriormente, è da mettersi in relazione all'insorgenza dei DMS-LC. Parrucchieri, musicisti (Fig. 5) e addetti alla macellazione della carne sono esempi di lavoratori obbligati a mantenere posture statiche per un tempo prolungato: i muscoli delle spalle sono tesi, senza movimento, al fine di mantenere le braccia alzate, mentre le mani si muovono ininterrottamente senza pause adeguate al recupero dalla fatica.

Posture incongrue e ripetute durante le quali avviene il sollevamento di pesi elevati (sforzo muscolare) sono la combinazione di due fattori di rischio tipica dell'attività infermieristica, e ciò spiega le percentuali così elevate (fino al 77%) di sintomi e segni clinici riferibili ai DMS-LC descritti in letteratura per questa categoria di lavoratori. Il mantenimento di posture prolungate, spesso flesse anteriormente, giustifica inoltre una altrettanto elevata incidenza dei disturbi cervicali e lombari nei fisioterapisti e la gravità dei DMS-LC è tale che 1 fisioterapista

su 6 è obbligato a cessare tale attività. Un ulteriore fattore biomeccanico determinante i DMS-LC in questa professione sanitaria è il sovraccarico funzionale degli arti superiori, dovuto soprattutto all'esecuzione di tecniche manipolative. Dati altrettanto considerevoli si rilevano nei dentisti e negli igienisti dentali, tra le professioni sanitarie che più espongono alle posture incongrue e prolungate, dove la prevalenza dei DCM-LC varia tra il 64 e il 93% nelle diverse casistiche e i distretti muscolo-scheletrici maggiormente interessati risultano i tratti cervicale e lombare per i dentisti e la mano e il polso per gli igienisti dentali. Elevate percentuali di DMS-LC sono sorprendentemente già presenti negli studenti di odontoiatria, che lamentano dolori cervicali, alle spalle e mal di schiena già a partire dal terzo anno della loro formazione professionale, dovuti ad atteggiamenti posturali incongrui e mantenuti per un numero più elevato di ore settimanali rispetto a studenti specializzandi in altre discipline. In odontoiatria, i DMS-LC rappresentano la prima causa di assenza dal lavoro, di una ridotta produttività e del ritiro anticipato per disabilità fisica dall'esercizio della professione. Un altro studio che ha analizzato diversi fattori posturali associati all'insorgenza dei DMS-LC

FIGURA 5.

Ogni volta che l'arto superiore viene sollevato oltre un certo grado, si verifica un restringimento dello spazio fra la testa omerale e l'acromion dove, protetti dalla borsa, scorrono i tendini della cuffia dei rotatori. Nella ripetizione di tali movimenti, come avviene in più mansioni lavorative, sia per squilibri muscolari che per l'irregolarità del profilo acromiale, l'aumento dell'attrito all'interno di questo spazio provoca dei fenomeni di infiammazione delle strutture in esso contenute, ovvero dei tendini della cuffia dei rotatori. A lungo andare possono comparire calcificazioni tendinee estremamente dolorose, associate alla progressiva degenerazione del tendine fino alla rottura (sindrome da "impingement" o "conflitto acromion-claveare"). I suonatori di strumenti a corda (viola e violino) presentano i segni della sindrome dolorosa omolateralmente all'arto impiegato nell'uso dell'archetto in una percentuale doppia rispetto ai pianisti. Questo sembra essere dovuto in particolare alla necessità di elevare, addurre ed intraruotare la spalla.



negli studenti di odontoiatria ha rilevato, in particolare, una forte correlazione tra il lavoro alla poltrona senza supporto lombare e con capo flesso anteriormente e stati dolorosi del rachide cervicale e delle spalle. È stato calcolato che i dentisti e gli igienisti dentali trascorrono l'86% del tempo lavorativo con una flessione del collo di almeno 30° e oltre il 50% con una concomitante flessione del tronco di almeno 30°. Inoltre, similmente a quanto osservato nei parrucchieri e nei musicisti, anche per questa categoria professionale il lavorare continuamente con gli arti sollevati e senza appoggio è uno dei fattori di rischio più significativo, come documentato da uno studio elettromiografico del muscolo trapezio, che risulta il più contratto durante il lavoro dentale.

Un'importante revisione bibliografica ha evidenziato come, ad esempio, l'uso regolare e prolungato di strumenti vibranti di tipo portatile raddoppia il rischio di insorgenza della sindrome del tunnel carpale e tale rischio è persino maggiore se gli strumenti vengono utilizzati con il polso in flessione

e/o estensione e, in particolare, se associati a una presa energica. Questa concomitanza di fattori caratterizza la categoria dei dentisti, per i quali l'uso degli strumenti vibranti (ablatori, frese, ultrasuoni), i movimenti di torsione del polso con presa energica delle pinze durante le estrazioni e i movimenti in estensione/flessione rappresentano un rischio lavorativo specifico per l'insorgenza della sindrome del tunnel carpale. Come già detto, anche negli igienisti dentali, soprattutto in funzione dell'uso degli strumenti a ultrasuoni con il polso sia in flessione sia in estensione, l'incidenza della sindrome del tunnel carpale è maggiore rispetto alla popolazione in generale.

È stato infine accertato che i disordini muscolo-scheletrici sono più frequenti nei lavoratori impiegati nei magazzini-frigorifero rispetto ai colleghi impiegati in locali a temperatura normale e i sintomi relativi sembrano aumentare in modo proporzionale all'aumento dell'orario di lavoro trascorso in ambiente a bassa temperatura. In particolare, i sintomi che ne risultano esacerbati sono

la lombalgia e la gonalgia. Emerge inoltre che, negli stessi lavoratori, la frequenza della sindrome del tunnel carpale è di 2,2 volte maggiore nei lavoratori che eseguono movimenti ripetitivi del polso rispetto a quanti non ne sono coinvolti ma aumenta fino a 9,4 volte quando è presente anche l'esposizione al freddo come concomitante fattore di rischio. La combinazione di più fattori di rischio, posture incongrue, sollevamento di carichi eccessivi e ambiente a bassa temperatura, è stato recentemente riportato in uno studio sul personale infermieristico addetto ai reparti di terapia intensiva.

Fattori legati all'organizzazione del lavoro e/o alle condizioni psicosociali che caratterizzano il luogo di lavoro

Già da una prima ricerca condotta nel 1976 da Andersen e collaboratori su 3.123 lavoratori, si rilevò che l'incidenza del dolore cervico-brachiale era del 7% nei lavoratori esposti a compiti manuali ripetitivi e solo del 3,8% nei non esposti. Ma l'importanza dello studio deriva dall'ulteriore osservazione di una correlazione diretta della gravità dei sintomi non solo con l'uso della forza, la ripetitività dei movimenti e l'associazione forza-ripetitività, ma anche con il lavoro con maggiori richieste ovvero potenzialmente più stressante. Lo stesso autore, in un successivo studio prospettico su 4.006 lavoratori, evidenziò come la prolungata stazione eretta, congiuntamente al sollevamento di pesi, era predittiva dell'insorgenza di lombalgia, un basso livello di soddisfazione riguardo la mansione svolta era fortemente predittivo dell'insorgenza di dolore cervico-brachiale. Complessivamente lo stress occupazionale è stato identificato anche da altri autori come un fattore in grado di determinare il dolore al collo e alle spalle, anche indipendentemente dal grado di tensione a carico dei muscoli trapezi. Un ulteriore studio relativo al ruolo dei fattori psicosociali nell'insorgenza dei DMS-LC indica che uno scarso controllo (ovvero la ridotta capacità di gestire in autonomia la propria mansione lavorativa) e la percezione di un supporto insufficiente da parte dei superiori esercitano un ruolo altamente significativo. Questi dati indicano complessivamente che i soggetti sottoposti a stress occupazionale più elevato (secondo il modello che sug-

gerisce che tale stress deriva da uno squilibrio tra le risorse individuali e le richieste imposte dall'attività lavorativa) presentano con maggior frequenza dolori al collo, alle spalle e agli arti superiori, mentre il dolore al tratto lombare sembra essere più correlato ai fattori biomeccanici, come il sollevamento ripetuto di pesi, il lavoro eseguito in flessione del tronco, la prolungata stazione eretta. Tra le professioni sanitarie, il ruolo dell'infermiere sembra essere più esposto all'insorgenza di dolore cronico del rachide cervicale (48,94%), ai piedi (47,20%), in regione interscapolare (40,69%) e lombare (35,28%), in associazione ai diversi fattori di rischio psicosociale precedentemente citati. Negli igienisti dentali, i ritmi elevati, la mancanza di riposo, la fatica mentale, le preoccupazioni economiche e, più in generale lo stress occupazionale, è stato messo in relazione diretta all'insorgenza dei DMS-LC, soprattutto a carico degli arti superiori. Nella letteratura scientifica vengono riportate diverse tesi patogenetiche che sono state formulate per giustificare come lo stress occupazionale possa generare o aggravare i DMS-LC, ma tutte si basano sull'evidenza che uno stato di stress e/o fatica mentale è in grado di provocare un aumento di tensione muscolare simile e/o sovrapponibile a quello provocato da uno sforzo di natura fisica. Proprio sulla base di questa osservazione, il modello proposto da Hughes nel 2007 (Fig. 6) identifica nei disagi psicosociali (stress occupazionale) il fattore di rischio primario che agisce come

amplificatore degli stress fisici e, insieme, interagiscono sull'individuo (più o meno resistente in funzione delle proprie connotazioni psico-fisiche) nell'insorgenza dei DMS-LC. Anche la depressione viene oggi indicata come uno stato psicopatologico più frequente nei lavoratori affetti da DMS-LC rispetto a coloro che non ne sono affetti, ma il rapporto causa-effetto rimane incerto. Nell'ambito delle professioni sanitarie, a livello infermieristico sembra emergere una correlazione tra il dolore muscolo-scheletrico, la depressione e il neuroticismo.

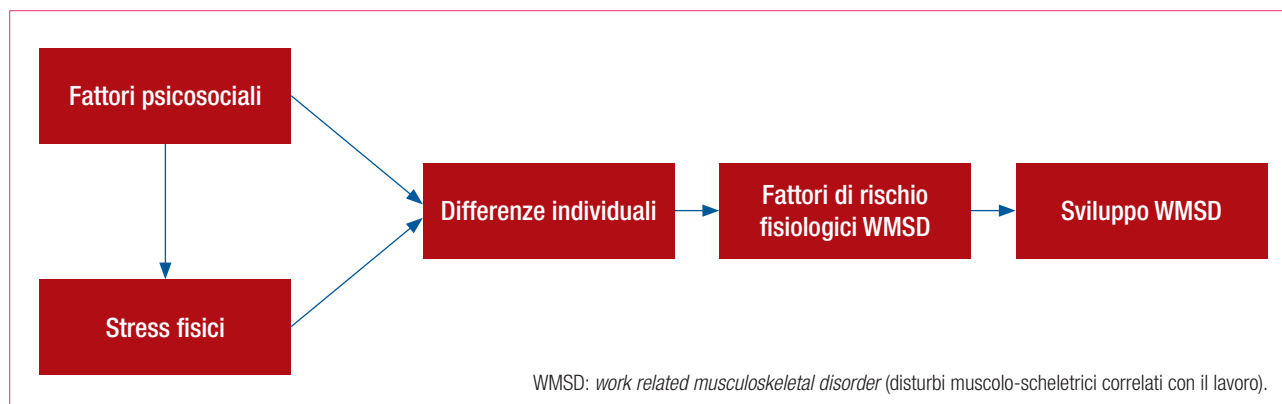
Fattori individuali

La maggior parte degli studi presenti in letteratura ha evidenziato che nel sesso femminile la prevalenza dei DMS-LC degli arti superiori è significativamente più elevata rispetto agli uomini (fino a 10 volte per i DMS-LC degli arti superiori in generale e fino a 2,87 volte per la sindrome del tunnel carpale). Questi risultati suggeriscono che le donne hanno una prevalenza significativamente più elevata rispetto agli uomini, anche dopo aver eliminato dalle casistiche i più importanti fattori confondenti, quali l'età e la tipologia dell'impiego. Nelle professioni odontoiatriche, il sesso femminile risulta più frequentemente interessato, ma anche l'avanzare dell'età sembra essere un fattore aggravante. Anche nello staff infermieristico, il sesso femminile è più svantaggiato rispetto quello maschile per quanto riguarda l'insorgenza di DMS-LC. Diversi fattori

sono stati ipotizzati per giustificare una maggiore prevalenza dei DMS-LC nel sesso femminile, tra i quali l'influenza degli ormoni, una minore forza muscolare, l'ergonomia delle postazioni di lavoro più adatta alla corporatura degli uomini, la contemporanea attività dei lavori domestici, una maggiore fragilità rispetto allo stress occupazionale, ma nessuno di essi è stato scientificamente dimostrato. Anche nel settore infermieristico, l'avanzare dell'età e/o degli anni di servizio sembra essere un fattore aggravante. Un'interpretazione fisiopatologica del fenomeno si evince da uno studio elettromiografico condotto su due gruppi di volontari sani, di età differente, tutti sottoposti a una sessione di lavoro muscolare ripetitiva a bassa intensità della durata di 80 minuti. Le registrazioni elettromiografiche del trapezio e del deltoide hanno evidenziato un calo di forza e una minore capacità di recupero nei più anziani, che si associava a una maggiore percezione di fatica. Tra i fattori individuali che predispongono all'insorgenza dei DMS-LC, oltre all'obesità e al fumo di cui si è già detto, sembrano assumere un ruolo determinante ulteriori elementi soprattutto in relazione a mansioni specifiche. Ad esempio, per gli addetti ai videoterminali l'uso delle lenti progressive e pregressi traumi distorsivi del rachide cervicale, una ridotta attività fisica e un elevato livello di stress mentale per gli impiegati amministrativi. Nell'ambito delle professioni sanitarie il ruolo dell'infermiere è il più esposto

FIGURA 6.

Proposta di modello eziopatogenetico per l'insorgenza dei DMS-LC (da Hughes LA. *The Influence of Multiple Risk Factors on WMSD Risk and Evaluation of Measurement Methods Used to Assess Risks. Dissertation submitted to the faculty of Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg, VA, 11 aprile 2007, mod.*).



all'interazione tra fattori di rischio lavorativi (posture incongrue, sollevamento di carichi, enorme richiesta sulle risorse fisiche) e fattori individuali quali una scarsa salute fisica, il ridotto allenamento e l'obesità.

Fattori legati al contesto socio-familiare

Alcuni tipi di sport (soprattutto quelli che prevedono sforzi fisici intensi e ripetuti), alcune attività voluttuarie, i lavori domestici, rappresentano i fattori extra-lavorativi che più concorrono ad aumentare la suscettibilità dell'individuo a sviluppare DMS-LC la cui origine è, quindi, multifattoriale. Tra le attività voluttuarie sembra assumere sempre più importanza il media multitasking. Come si è detto, lavorare con il capo flesso anteriormente rappresenta uno dei fattori di rischio biomeccanici più importanti per l'insorgenza dei DMS-LC del rachide cervicale e delle spalle. Questa osservazione è supportata da uno studio condotto su un ampio campione di 10.000 lavoratori, rappresentativo della popolazione generale, del distretto del Nord Staffordshire (UK), dal quale emerge che lavorare con il capo flesso anteriormente per periodi prolungati rappresenta il fattore di rischio maggiormente predittivo dell'insorgenza di DMS-LC a carico del tratto cervicale e delle spalle. Tuttavia, non possiamo non osservare che la stessa flessione anteriore del capo è sempre più spesso un atteggiamento posturale, legato all'uso degli smartphone e dei tablet anche durante le pause lavorative e nel tempo libero. A seguito della loro crescente diffusione, è stato calcolato che le persone trascorrono una media variabile da 2 a 4 ore al giorno con la testa inclinata nella lettura e nello scrivere su questi dispositivi e cumulativamente questo dato indica un monte ore di postura "look down" variabile da 700 a 1.400 ore l'anno. Ciò rappresenta un ulteriore rischio individuale ancorché extra-lavorativo per l'insorgenza di disordini cervicali, dal momento che la flessione anteriore del capo impone uno sforzo muscolare progressivo in funzione dell'angolo d'inclinazione. Tale sforzo è variabile da un minimo di 12 a un massimo di 18 kg, corrispondenti rispettivamente al peso della testa per inclinazioni anteriori variabili da 15 a 45°, come calcolato dal prof. Kenneth Hansraj, direttore del *NY Spine Surgery and Rehabilitation* (Fig. 7).

Un altro rischio individuale legato all'uso degli

smartphone è la sempre maggiore diffusione della sindrome di De Quervain (tenosinovite stenosante dell'abducente del pollice attorno al processo radio-stiloideo) e/o dei sintomi a essa riferibili nella popolazione giovanile. Ciò è stato messo in relazione a una crescente digitazione di messaggi (sms) ed è stato inoltre calcolato un "cut-off point" uguale o maggiore di 50 al giorno per l'insorgenza di tale patologia. Tale dato clinico è stato ulteriormente indagato con studi ultrasonografici, che hanno identificato un assottigliamento del tendine lungo del pollice.

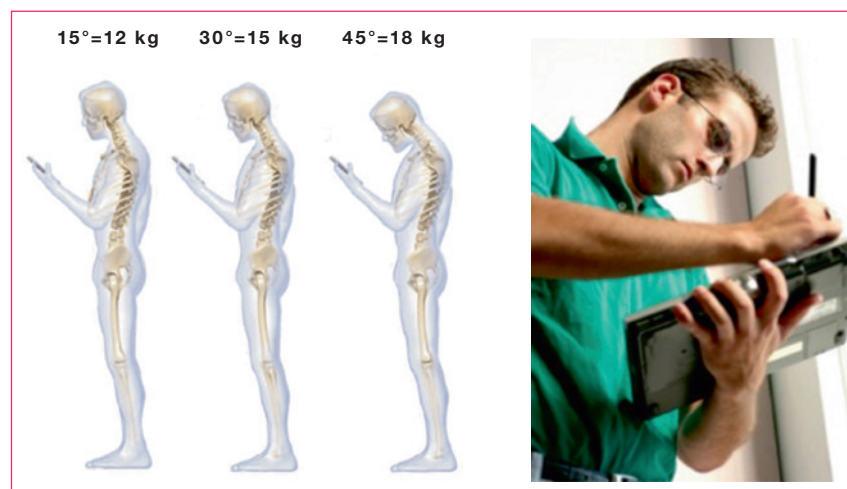
Le alterazioni anatomicopatologiche e i marker bioumorali nei DMS-LC

Le lesioni muscolo-tendinee derivanti dall'esecuzione di sforzi ripetitivi e/o gravosi sono la conseguenza, rispettivamente, di una contrazione muscolare eccessiva e di uno stiramento ripetuto delle fibre tendinee. Inizialmente si osserva una progressiva riduzione della liberazione del Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico, che provoca una riduzione della capacità contrattile, definita genericamente fatica muscolare. Lo stesso sforzo libera nel plasma un elevato livello di creatinfosfochinasi quale indice indiretto della

fatica muscolare. Al perdurare dello sforzo eccentrico si possono osservare rotture dei filamenti di actina in prossimità della linea Z e la presenza di fibre rosse sfilacciate ("red ragged fibers"). Inoltre, gioca un ruolo l'aumento di pressione all'interno del muscolo e i conseguenti fenomeni anossici. L'ipossia tissutale attiva a sua volta i nocicettori e, quindi, la comparsa del dolore. L'ipossia da stiramento eccessivo o compressione contro strutture ossee adiacenti è inoltre considerata il fattore principale delle lesioni tendinee e nervose nei DMS-LC. Se la stimolazione meccanica diventa ripetuta e agisce già su un tessuto in preda a fenomeni infiammatori, si crea un circolo vizioso che porta alla necrosi, alla perdita di tessuto muscolare e tendineo e alla fibrosi. Il risultato finale è la riduzione funzionale del distretto interessato. Un esempio sperimentale indicativo di questo meccanismo è riscontrabile nello studio del 2005 di Hirata sulla sindrome del tunnel carpale. L'autore ha eseguito numerose biopsie tenosinoviali in tali pazienti ma dividendo la casistica in base all'esordio dei sintomi: < 3 mesi, tra 4-7, tra 8-12 e dopo un anno. Le biopsie più precoci hanno evidenziato fenomeni tissutali prevalentemente di tipo edematoso, quelle eseguite nel secondo intervallo (4-7 mesi dall'esordio dei sintomi) un

FIGURA 7.

Aumento dello sforzo muscolare del collo all'aumentare della flessione anteriore della testa. Tale postura del tratto cranio-cervicale è sempre più frequente nella società attuale in relazione al frequente utilizzo degli smartphone e tablet. La definizione di "Look down generation" sembra più che appropriata per definire il fenomeno (da Hansraj K. Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head. Surgical Technology International XXV, 2014, mod.).



aumento della prostaglandina E₂ (PGE₂) e del fattore di crescita endoteliale (VEGF), mentre in quelle successive ha prevalso il riscontro di processi fibrotici. Da notare che la PGE₂ è un fattore che determina vasodilatazione ed edema, sensibilizza i nocicettori locali e attiva le citochine che stimolano la proliferazione di sinoviociti e mioblasti, mentre il VEGF stimola la proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce dei vasi. Si tratta quindi inizialmente di un processo che ha la finalità di ripristinare un tessuto muscolo-tendineo sano.

Un altro studio condotto su pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale ha confermato un aumento iniziale di PGE₂ ma anche un aumento durevole di interleuchina (IL-6). L'IL-6 non si trova normalmente nel plasma umano e la sua presenza è indice di trauma, infezione e stress cellulare. L'IL-6 è prodotta dal muscolo e la sua concentrazione aumenta in risposta alla contrazione muscolare. In particolare, è significativamente aumentata dall'esercizio fisico e precede la comparsa in circolo di altre citochine; è inoltre secreta dai macrofagi e dai linfociti. Si ritiene che durante l'esercizio fisico agisca come sostanza ormone-simile, atta a mobilitare i substrati extracellulari e aumentare l'apporto di sostanze nutritive al muscolo. Nonostante l'IL-6 sia inizialmente parte di un meccanismo di difesa, la flogosi, qualora i suoi livelli plasmatici si mantengano elevati nel tempo in risposta a stimoli ripetitivi, può condurre a profonde alterazioni sistemiche, determinando danni tissutali più gravi di quelli determinati dall'insulto originario. In aggiunta, i prodotti derivanti dal danneggiamento tissutale, quali le cellule necrotiche, contribuiscono al perpetuarsi della risposta infiammatoria in maniera sproporzionata. Questi dati trovano supporto in uno studio condotto su lavoratori esposti a uno sforzo muscolare intenso e prolungato (ad alto rischio di DMS-LC) rispetto a lavoratori esposti a un basso rischio. È interessante notare che i livelli plasmatici di IL-6 aumentano, tra inizio e fine settimana, maggiormente e in misura statisticamente significativa nei lavoratori esposti a sforzi elevati. Nello stesso studio è stato inoltre riscontrato un aumento della malonidialdeide, similmente a quello che si ottiene sperimentalmente

nel volontario sano sottoposto a uno sforzo muscolare massimo (ovvero in grado di consumare il 100% dell'ossigeno – VO_{2max}) ed espressione della perossidazione dei lipidi a opera dei radicali liberi che si formano in eccesso durante tale sforzo. Altri tre mediatori della flogosi aumentano nei lavoratori affetti da DMS-LC degli arti superiori in fase iniziale: la proteina C-reattiva, l'interleuchina beta 1 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF_α). All'opposto, le biopsie e i dosaggi plasmatici ottenuti da pazienti affetti da DMS-LC di vecchia data indicano la presenza di lesioni miopatiche e tendinee croniche e reazioni infiammatorie meno incostanti. Tuttavia, a livello plasmatico, i valori di TNF_α e IL-6 rimangono elevati nel tempo. Complessivamente questi risultati avvalorano l'ipotesi che lo stress muscolo-tendineo attivi inizialmente una reazione infiammatoria locale con il compito specifico di rimodellare i tessuti muscolari e tenosinoviali danneggiati, ma qualora questo meccanismo rigenerante sia superato dal continuato stimolo affaticante, il persistere di elevati livelli di IL-6 e TNF_α induce fibrosi.

Le potenziali strategie terapeutiche

Premesso che per contrastare l'insorgenza e la cronicizzazione dei DMS-LC è necessario un approccio multidisciplinare che valuti le condizioni ergonomiche in cui si svolge la mansione, i carichi di lavoro, le pause, i fattori psicosociali e individuali, in alcuni casi e in fase iniziale, il riposo e l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con trattamento coadiuvante come la terapia fisica (ghiaccio o impacco caldo, stimolazione elettrica transcutanea, ultrasuoni) possono alleviare i sintomi e ripristinare la funzione. Tuttavia, l'effetto dei FANS è quello di inibire le cicloossigenasi, ovvero la sintesi delle prostaglandine e quindi non sorprende che l'effetto sia transitorio, legato alla fase iniziale dei DMS-LC, caratterizzato dall'aumento delle PGE₂ e dal dolore. Purtroppo, dopo una prima fase in cui si riduce l'infiammazione tissutale e si assiste a un recupero della forza contrattile del muscolo, il loro impiego prolungato non solo non comporta ulteriori benefici, in quanto la forza muscolare riprende a calare, ma inibisce il numero delle fibre

muscolari rigenerate e quindi la riparazione tissutale. Invece, la presenza e il persistere nel tempo di elevati livelli di IL-6 e TNF_α nel plasma dei lavoratori affetti da DMS-LC suggerisce un potenziale effetto di farmaci inibitori nel trattamento a breve e medio periodo. Tuttavia, anche se i profili di sicurezza degli inibitori dell'IL-6 sono simili tra loro e a quelli degli inibitori del TNF, tutti farmaci ad attività anti-citochine usati comunemente in reumatologia (artrite psoriasica, artrite reumatoide, sindrome di De Quervain, spondilite anchilosante), l'elevata incidenza di disturbi gastrointestinali, infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori, infezioni del tratto urinario, orticaria, prurito e dermatosi, non ne consigliano l'uso nel trattamento dei DMS-LC e nessuno studio, a nostra conoscenza, è stato intrapreso in questa direzione nell'uomo. Nel ratto, invece, l'impiego di un inibitore del TNF_α, ha notevolmente ridotto, anche se non abolito completamente, il calo della forza muscolare nel disordine muscolo-scheletrico degli arti indotto sperimentalmente.

Ciò nonostante, gli effetti infiammatori del TNF_α e dell'IL-6 sono inibiti anche da alcune sostanze presenti in natura. La *Boswellia serrata*, o meglio il suo principale componente acido boswellico, un triterpene pentaciclico, usata ampiamente nella medicina ayurvedica, sta assumendo sempre maggiore rilevanza in quanto dotata di elevata e selettiva attività antinfiammatoria come suggerito da una sempre più vasta letteratura scientifica ottenuta da esperimenti su linee cellulari e modelli animali. Contrariamente ai FANS e agli inibitori selettivi delle cicloossigenasi (COX-1 e COX-2), che pur inibendo la sintesi della PGE₂, citochina primaria dell'infiammazione nei DMS-LC in fase iniziale, provocano nel loro impiego protratto numerosi effetti collaterali (ad esempio l'ulcera gastrica) in quanto inibiscono anche altre prostaglandine, l'acido boswellico agisce selettivamente sull'enzima sintetasi 1 della PGE₂, bloccandone selettivamente l'attivazione e, all'opposto, ha dimostrato un effetto potenzialmente gastroprotettivo, mediato dall'inibizione selettiva dei leucotrieni. Di non minore rilevanza, la capacità dimostrata dall'acido boswellico di bloccare la formazione del TNF_α e della IL-6 nelle cellule umane e, quindi, di prevenire potenzialmente i danni tissutali nelle fasi più avanzate dei DMS-LC. Due studi, entrambi

controllati con placebo, hanno infatti dimostrato un effetto positivo sull'osteoartrite del ginocchio nell'essere umano sia in termini di dolore che di impaccio funzionale, utilizzando l'estratto di *Boswellia serrata* sia come singolo trattamento, sia in associazione alla curcuma e alla *Whitania somnifera*. L'acido α -lipoico è un acido grasso presente naturalmente nelle cellule umane, che rappresenta un cofattore essenziale tra gli enzimi respiratori mitocondriali (piruvato-deidrogenasi e α -chetoglutarato-deidrogenasi). Trasformato nelle cellule a diidroalfalipoico, assume una funzione fortemente antiossidante nel citoplasma, contrastando l'azione dei radicali liberi e partecipando alla rigenerazione di altri antiossidanti cellulari come la vitamina E, C e il glutatiene. Tuttavia l'acido α -lipoico è attualmente utilizzato in ambito ortopedico e riabilitativo per ulteriori sue proprietà. Similmente all'estratto secco di *Boswellia serrata*, possiede la capacità di contrastare il riassorbimento osseo che si riscontra in diversi processi infiammatori muscolo-scheletrici, tramite un'inibizione selettiva sulla sintesi PGE_2 e, quindi, sopprimendo in parte l'attività osteoclastica. Inoltre è noto da tempo che l'acido α -lipoico inibisce l'effetto apoptotico del TNF_{α} sul riassorbimento osseo dovuto allo stress ossidativo. Infine, è stato dimostrato che mentre entrambi gli enantiomeri R⁺/R⁻ sono in grado di ridurre i livelli plasmatici di TNF_{α} , solo l'enantiomero R⁺ è inoltre responsabile di un decremento della IL-6. Non a caso, nei pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale di notevole gravità, la somministrazione di acido lipoico (600 mg/die) per tre mesi, ha ridotto in modo altamente significativo i sintomi, la limitazione funzionale e le anomalie elettromiografiche. Lo stesso dosaggio di acido lipoico è stato utilizzato nel trattamento della lombo-sciatalgia da patologia erniaria, in uno studio in doppio cieco e comparativo con una dose giornaliera di 1.180 mg di acetilcarnitina. In entrambi i casi si è assistito a un discreto miglioramento delle alterazioni elettromiografiche, ma i pazienti trattati con acido lipoico hanno raggiunto risultati superiori in termini di impaccio funzionale, dolore e minore ricorso alle terapie analgesiche rispetto all'acetilcarnitina. In conclusione, acido α -lipoico, soprattutto l'enantiomero R⁺ e l'estratto secco di *Boswellia serrata*, grazie alle loro proprie-

tà inibitorie, solo in parte sovrapponibili, sui mediatori della flogosi, della fibrosi e dell'osteopenia, si propongono come presidi naturali e sostanzialmente privi di effetti collaterali nel trattamento anche prolungato dei DMS-LC, che affliggono diverse categorie di lavoratori e, in particolare, gli addetti ad alcune professioni sanitarie.

Bibliografia

- Ammon HP. *Modulation of the immune system by Boswellia serrata extracts and boswellic acids*. *Phytomedicine* 2010;17:862-7.
- Barb MF, Barr AE. *Inflammation and the pathophysiology of work-related musculoskeletal disorders*. *Brain Behav Immun* 2006 Sep; 20(5): 423-9.
- Bernard BP, editor. *Musculoskeletal disorders and workplace factors: a critical review of epidemiologic evidence for work related musculoskeletal disorders of the neck, upper extremity, and low back*. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health, US Department of Health and Human Services 1997.
- Byun CH, Koh JM, Kim DK, et al. *Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced apoptosis in human bone marrow stromal cells*. *J Bone Miner Res* 2005;20:1125-35.
- Carp SJ, Barbe MF, Winter KA, et al. *Inflammatory biomarkers increase with severity of upper extremity overuse disorders*. *Clin Sci* 2007;112:305-14.
- Cromie JE, Robertson VJ, Best MO. *Work-related musculoskeletal disorders in physical therapists: prevalence, severity, risks, and responses*. *Phys Ther* 2000;80:336-51.
- Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, et al. *Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid*. *Eu Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:133-9.
- Eapen C, Kumar B, Bhat AK, et al. *Extensor Pollicis Longus Injury in Addition to De Quervain's with Text Messaging on Mobile Phones*. *J Clin Diagn Res* 2014;8: LC01-4.
- Farioli A, Mattioli S, Quagliari A, et al. *Musculoskeletal pain in Europe: the role of personal, occupational, and social risk factors*. *Scand J Work Environ Health* 2014;40:36-46.
- Felson DT. *Epidemiology of hip and knee osteoarthritis*. *Epidemiol Rev* 1988;10:1-28.
- Finsen L, Christensen H, Bakke M. *Musculoskeletal disorders among dentists and variation in dental work*. *Appl Ergon* 1998;29:119-25.
- Ha H, Lee JH, Kim HN, et al. *Alpha-Lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin E2 synthesis*. *J Immunol* 2006;176:111-7.
- Hirata H, Tsujii M, Yoshida T, et al. *MMP-2 expression is associated with rapid proliferative arteriosclerosis in the flexor tenosynovium and pain severity in carpal tunnel syndrome*. *J Pathol* 2005;205:443-50.
- Khoshbagt M, Lakeh MB, Hasavari F, et al. *Related factors of Body posture Ergonomic in intensive care units nurses during Work*. *Iranian J Crit Car Nurs* 2013;5:196-203.
- Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, et al. *Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study*. *J Ethnopharmacol* 1991;33:91-5.
- Lupi A, Martinelli R, Tobia L, et al. *Evaluation of risks of biomechanical overload of the upper limb in physical kinesis therapists*. *G Ital Med Lav Ergon* 2005;27:235-6.
- Marklin RW, Cherney K. *Working postures of dentists and dental hygienists*. *CDA J* 2005;33:133-6.
- Memeo A, Loiero M. *Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study*. *Clin Drug Investig* 2008;28:495-500.
- Nasole E, Nicoletti C, Yang ZJ, et al. *Effects of alpha lipoic acid and its R+ enantiomer supplemented to hyperbaric oxygen therapy on interleukin-6, TNF-alpha and EGF production in chronic leg wound healing*. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014;29:297-302.
- Poeckel D, Werz O. *Boswellic acids: biological actions and molecular targets*. *Curr Med Chem* 2006;13:3359-69.
- Riley D. *Musculoskeletal disorders in meat de-boning work: a review of the literature (No. EWP/98/14)*. Sheffield UK: Health & Safety Laboratory 1998.
- Sartorio F, Vercelli S, Ferriero G, et al. *Work-related musculoskeletal diseases in dental professionals. Prevalence and risk factors*. *G Ital Med Lav Ergon* 2005;27:165-9.
- Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, et al. *Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense*. *Br J Pharmacol* 2011;162:147-62.
- Singh S, Khajuria A, Taneja SC, et al. *The gastric ulcer protective effect of boswellic acids, a leukotriene inhibitor from Boswellia serrata, in rats*. *Phytomedicine* 2008;15:408-15.
- Stauber WT. *Factors involved in strain-induced injury in skeletal muscles and outcomes of prolonged exposures. Factors involved in strain-induced injury in skeletal muscles and outcomes of prolonged exposures*. *J Electromyogr Kinesiol* 2004;14:61-70.
- Syrovets T, Büchele B, Krauss C, et al. *Acetyl-boswellic acids inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF-alpha induction in monocytes by direct interaction with IkappaB kinases*. *J Immunol* 2005;174:498-506.

Claudia Gianni

Responsabile Ambulatorio Micologia e Parassitologia Dermatologica; Centro Diagnostico Italiano, Milano; Clinica "San Carlo", Paderno Dugnano (MI)

Bifonazolo crema 1% nella tinea pedis interdigitale lieve e moderata: efficacia di una molecola storica in una casistica di 110 pazienti

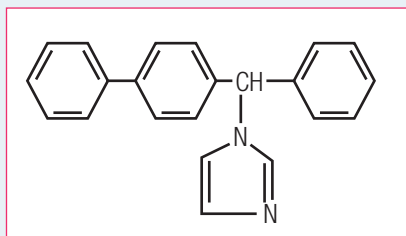
Introduzione

L'era degli antifungini azolici ha avuto inizio nel 1969 con l'introduzione in terapia di tre derivati imidazolici tuttora utilizzati ampiamente nelle affezioni micotiche superficiali: il clotrimazolo, il miconazolo ed econazolo. A questi hanno fatto seguito altri derivati imidazolici come il chetoconazolo (1981), il bifonazolo (1983), il flutrimazolo (1995). Il bifonazolo è un isomero non clorurato del clotrimazolo, utilizzato da 30 anni per il trattamento di infezioni da lieviti (*Candida* spp. e *Malassezia* spp.) e dermatofiti (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.)¹. Questo studio, condotto su 110 pazienti, ha lo scopo di dimostrare come il bifonazolo, a distanza di 30 anni dal suo esordio in commercio, rimanga una molecola di scelta nel trattamento dei pazienti affetti da tinea pedis lieve e moderata, conclamata o misconosciuta. Il bifonazolo risulta infatti una molecola di scelta poiché, a differenza degli altri imidazolici, può essere utilizzato in mono-somministrazione consentendo una migliore compliance da parte del paziente e quindi un efficace effetto terapeutico. Viene inoltre sottolineata, dimostrata da studi recenti, la proprietà antiflogistica della molecola, utile per l'attività antinfiammatoria e antipruriginosa^{2,3}.

Farmacocinetica e farmacodinamica

Il bifonazolo è una molecola appartenente

alla classe dei composti organici noti come diphenylmethani. Questi sono composti contenenti un residuo di difenilmetano che consiste in un metano in cui due atomi di idrogeno sono sostituiti da due gruppi fenilici.



Bifonazolo

La membrana cellulare è composta soprattutto da lipidi (fosfolipidi), uno di questi è l'ergosterolo, elemento necessario per mantenere l'integrità della membrana cellulare. L'ergosterolo viene sintetizzato a partire da un altro lipide, il lanosterolo. Nei miceti, in particolare, la sintesi dell'ergosterolo richiede una demetilazione in posizione 14 di precursori metilati quali appunto il lanosterolo; tale tappa richiede una ossidazione svolta da una reductasi (14 α -demetilasi) collegata al citocromo P450; il blocco funzionale del citocromo P450 si traduce in un'inefficienza di questo sistema enzimatico con blocco della sintesi di ergosterolo nella membrana fungina e conseguente alterazione della permeabilità della membrana stessa e accumulo di precursori metilati nel citoplasma con comparsa di segni di sofferenza cellulare quali la vacuolizzazione.

Il bifonazolo è un derivato imidazolico efficace contro le principali forme di micosi cutanee sostenute da funghi patogeni poiché, utilizzando la via topica, espleta la propria attività terapeutica proprio inibendo l'enzima fungino 14 α -metil-lanosterolo demetilasi. L'assenza di questo elemento e l'accumulo dei suoi cataboliti determinano alterazioni nella costituzione della membrana cellulare che si manifestano con la perdita dei processi di comunicazione cellula-ambiente extracellulare e la perdita del funzionamento dell'attività di numerosi enzimi cellulari. La conclusione del processo porta a un'azione fungicida con il conseguente controllo dell'infezione in atto^{4,5}.

Il bifonazolo esplica una azione efficace nei confronti di infezioni sostenute da dermatofiti, lieviti, muffe e altri funghi patogeni. Mostra una pronunciata attività fungicida contro i dermatofiti, in particolare *Trichophyton* spp. Un completo effetto fungicida è già raggiunto alla concentrazione di 5 g/ml dopo 6 h. Sui lieviti del genere *Candida*, alla concentrazione di 1-4 g/ml, l'azione è in primo luogo fungistatica, mentre in concentrazioni di 20 g/ml è fungicida. Il bifonazolo è inoltre attivo contro alcuni germi Gram positivi quali il *Corynebacterium minutissimum*, lo *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pyogenes*⁶. Prove di tossicità acuta e cronica effettuate su animali trattati per via sistemica e/o topica, consentono di affermare che la tollerabilità del preparato, anche quando

esso venga applicato per lunghi periodi, è molto elevata. In particolare, studi di tossicità subcronica compiuti nel cane, hanno dimostrato l'assenza di effetti tossici anche a dosi di 1 mg/kg/die somministrate per 13 settimane, per via orale. Il preparato, dato per via orale a dosi singole di 1.200 mg/kg, si è inoltre dimostrato del tutto privo di effetti mutageni ed embriotossici.

Il bifonazolo penetra efficacemente nella cute: sei ore dopo l'applicazione le concentrazioni nei vari strati della pelle raggiungono da 1.000 g/cm² nello strato corneo a 5 g/cm² nello strato papillare. Tutte le concentrazioni determinate rientrano così in un range di attività antimicotica in vitro. Il tempo di permanenza nella cute in esperimenti condotti nelle cavie è 48-72 ore e ciò consente la mono-somministrazione.

Studi farmacocinetici dopo applicazione topica su cute umana indenne, hanno mostrato che solo una piccola quantità di bifonazolo è assorbito (0,6-0,8% della dose); le concentrazioni dei livelli sierici risultanti erano sempre al di sotto del limite di rivelazione (i.e. < 1 ng/ml). Un leggero assorbimento è stato osservato solo dopo applicazione su cute infiammata (2-4% della dose rispettiva). In particolare, studi compiuti dopo somministrazione topica singola o ripetuta hanno evidenziato concentrazioni plasmatiche sempre inferiori a 1 ng/ml, cioè sempre tali da non poter indurre alcun effetto sistemico⁷.

Casistica e risultati

Lo studio è stato condotto per saggiare l'efficacia e la tollerabilità di bifonazolo crema 1% mediante applicazione una volta al giorno per tre settimane in 110 pazienti (43 femmine e 67 maschi di età compresa tra 14 e 82 anni) con tinea pedis interdigitale di grado lieve (uno o due spazi interdigitali coinvolti, Fig. 1) e moderato (da tre a cinque spazi interdigitali coinvolti, Fig. 2). Sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti con interessamento clinico plantare dell'infezione (desquamazione o vescicole) e coloro che assumevano immunosoppressori per os.

Alla prima visita, dopo il sospetto clinico, è stato effettuato contestualmente il prelievo di squame cutanee per esecuzione di esame microscopico diretto in idrossido di potassio

FIGURA 1.

Tinea pedis interdigitale di grado lieve (uno o due spazi interdigitali coinvolti).



FIGURA 2.

Tinea pedis interdigitale di grado moderato (da tre a cinque spazi interdigitali coinvolti).



KOH 20% e colturale. Sono stati reclutati tutti i pazienti che risultavano positivi per infezione micotica (64,5% *T. rubrum*: 71 pazienti; 29% *T. mentagrophytes*: 32 pazienti e 6,5% *Candida* spp.: 7 pazienti). I soggetti reclutati hanno seguito la terapia locale per tre settimane (una applicazione alla sera da mantenere in posa tutta la notte) e si sono ripresentati in quarta settimana per il controllo e nuova esecuzione dei test micologici.

A tutti i pazienti è stato chiesto di applicare la crema su entrambi i piedi, compresa la regione della plantare, anche se la cute non presentava alterazioni evidenti e di utilizzare, nelle calzature, polveri antimicotiche per la bonifica ambientale e per evitare la ricontaminazione in corso di terapia. Sei pazienti hanno interrotto il trattamento dopo 2 settimane per aumento del prurito e comparsa di eritema e vescicolazione in sede di applica-

zione. L'eradicazione micologica alla quarta settimana è stata dell'83,6% (92 pazienti su 110) dei soggetti. La guarigione clinica, con completo ripristino dell'epidermide alla quarta settimana è stata di 76 pazienti su 110 (69% circa dei pazienti). I pazienti hanno riferito al controllo che già alla seconda settimana di trattamento i sintomi cutanei (prurito, eritema, macerazione, piccoli spacchi ragadiformi) risultavano sensibilmente migliorati.

Discussione

I dermatofiti sono un gruppo di funghi capaci di infettare e sopravvivere nella cheratina dello strato più superficiale dell'epidermide, lo strato corneo. Le loro caratteristiche biologiche principali sono perciò quelle di essere cheratinofili e cheratinolitici. Solo raramente, e per lo più in caso di immunodepressione, possono dare origine a infezioni sottocutanee o disseminate. L'infezione superficiale da dermatofita viene detta *tinea* e può manifestarsi con modalità differenti a seconda della sede colpita.

La tinea pedis è la forma di infezione da funghi più frequentemente riscontrata in tutto il mondo e in qualsiasi ambito sociale. In alcuni paesi si è calcolato che fino al 70% della popolazione adulta, specie se di sesso maschile, viene colpito da tinea pedis almeno una volta nella vita e che, a seconda degli studi, il 20-30% circa dei pazienti che si recano in ambulatorio dermatologico per una visita dermatologica generale presenta una tinea pedis evidente o ignorata⁸. Ma questi dati potrebbero essere sottostimati poiché spesso il piede d'atleta risulta misconosciuto, soprattutto nelle forme minime (ad es. modesta macerazione interdigitale asintomatica che quasi sempre viene interpretata dal paziente come eccessiva sudorazione del piede). Infatti, un interessante studio eseguito contemporaneamente in 16 paesi Europei, ha stabilito che una "malattia del piede" viene osservata in più del 60% dei pazienti che si recano in ambulatorio per visita dermatologica generale e che di questi, più del 40% presenta una micosi superficiale del piede accertata con test micologici⁹. Questa indagine su larga scala suggerisce che la prevalenza della tinea pedis in Europa è più alta di quanto precedentemente stimato.

Altre statistiche ci dicono che, se la tinea pedis viene trascurata, può essere accompagnata da un'onicomicosi nel 30% circa dei casi¹⁰ e che per autoinocolo può essere frequentemente associata anche alla tinea cruris. Questa ultima forma di tinea si manifesta preferenzialmente nel maschio adulto con delle lesioni eritemato-desquamative pruriginose a bordo netto di solito all'inizio monolaterali alla piega inguinale e successivamente bilaterali, con possibile estensione alla regione perianale e pubico-addominale o a qualunque altro distretto corporeo per autoinocolo (ad es. lavandosi con la medesima spugna).

I funghi maggiormente coinvolti nella tinea pedis sono detti dermatofiti antropofili in quanto danno preferenzialmente infezione nell'uomo. Vengono trasmessi per contagio interumano ad esempio camminando a piedi scalzi in ambienti comuni (piscine, spogliatoi di impianti sportivi, docce comuni, moquette d'albergo, ecc.). La contaminazione deriva quindi da un'esposizione diretta od indiretta. Gli ambienti caldo-umidi favoriscono la crescita dei funghi e tale condizione si può facilmente realizzare quando ad esempio, finita la doccia, non asciughiamo accuratamente gli spazi interdigitali. L'ultimo spazio interdigitale dei piedi, in particolare, per condizioni anatomiche, risulta una piega cutanea più stretta rispetto alle altre, quindi meno areata e favorente la crescita dei miceti. L'uso di calzature occlusive in gomma o con soles non traspiranti e/o l'eccessiva sudorazione del piede (iperidrosi) favoriscono, per gli stessi motivi, la

proliferazione del fungo se c'è stata contaminazione.

Nella tinea pedis iniziale, le pieghe interdigitali, specie gli ultimi due spazi, presentano una macerazione biancastra spesso associata a spacchi ragadiformi. Successivamente, se non curata, l'infezione si estende in genere al cavo mediano del piede dove lo strato corneo è meno spesso e più facilmente aggredibile, e poi a tutta la pianta. In questa sede l'infezione si può manifestare con quadri polimorfi: eritema e fine desquamazione, vescico-bolle su base eritematosa, ipercheratosi e desquamazione (Fig. 3). Quando la tinea si estende al dorso del piede assume le caratteristiche tipiche della dermatofitosi con la comparsa di un bordo eritemato-desquamativo netto e serpiginoso. È quest'ultima una particolare forma cronica di tinea pedis definita "a mocassino" spesso resistente ai trattamenti. Pur essendo un'infezione benigna, il piede d'atleta è altamente contagioso e si manifesta ad intervalli ricorrenti, con il rischio di trasmetterlo facilmente ad altre persone, soprattutto conviventi. La tinea pedis conclamata oltre ai disturbi soggettivi provocati dal prurito, dal bruciore e dagli altri sintomi dell'infezione può condizionare il paziente anche nelle relazioni interpersonali. Infatti il paziente tende a nascondere i propri piedi, specie se l'infezione si è già estesa alla pianta o alle unghie in quanto considera i propri piedi "poco presentabili". Alla vergogna dell'aspetto estetico si aggiunge il disagio creato dalle calzature e dai piedi stessi maleodoranti. In alcuni casi

FIGURA 3.

Tinea pedis plantare: fine desquamazione su base eritematosa, ipercheratosi.



inoltre il paziente è consapevole di essere infettivo e teme di essere osservato e giudicato dagli altri. Tutto ciò può creare difficoltà relazionali sia all'interno della stessa famiglia, sia in ambienti comuni dove viene richiesto di togliere le scarpe (spogliatoi, spiaggia, piscina, ecc.). Anche solo per queste motivazioni spesso il paziente si rivolge al medico per trovare una soluzione.

Se da una parte le micosi superficiali sono in progressivo aumento in tutto il mondo, dall'altra, rispetto al passato, il medico ha a disposizione numerose molecole antimicotiche a uso sia sistemico che topico, con le quali si calcola che possa venire risolto, anche con brevi cicli terapeutici, oltre il 90% di tali infezioni. Il riconoscimento o il sospetto di una patologia micotica e il conseguente adeguato trattamento è peraltro fondamentale per impedire sia la diffusione della malattia per contagio interumano sia, come si è detto, l'eventuale autoinoculo da parte del paziente in altre sedi cutanee.

La terapia della tinea pedis, se riconosciuta nei suoi stadi iniziali (tinea pedis interdigitale lieve o moderata) si basa sull'uso di creme o gel da applicare per tre-quattro settimane consecutive. In genere tale trattamento, associato all'uso di polveri che bonificano le calzature, è sufficiente a garantire la guarigione e a prevenire le recidive. Se l'infezione non viene trattata e progredisce con estensione alla pianta del piede è consigliato associare una terapia sistemica per due settimane. La varian-

te cronica "a mocassino" invece richiede l'uso di terapia sistemica continuata anche per 1-2 mesi. Se infine vengono coinvolte le lamine ungueali (Fig. 4) la terapia topica deve essere associata a terapia sistemica con una durata minima di due mesi¹¹.

Per questi motivi è molto importante, affinché l'infezione non si propaghi e per evitare l'assunzione di terapia sistemica, riconoscere e trattare efficacemente la tinea pedis nelle sue manifestazioni iniziali.

La scelta di utilizzare il bifonazolo 1% in crema nel trattamento della tinea pedis interdigitale si è basata essenzialmente su due motivazioni:

- 1) il bifonazolo ha il vantaggio, rispetto alla maggior parte dei topici antifungini che devono essere applicati due volte al giorno, di poter essere applicato una sola volta al dì;
- 2) recenti studi hanno dimostrato attività antinfiammatoria della molecola, utile per ridurre il sintomo del prurito, quando presente^{2,3}.

L'azione del bifonazolo è favorita dalla eccellente penetrazione attraverso la cute e il suo effetto prolungato è dovuto al fatto che elevate concentrazioni terapeutamente utili sono trattenute dalla pelle per 48-72 ore, e ciò permette, vantaggiosamente, una sola somministrazione giornaliera del farmaco. Nella tinea pedis interdigitale lieve e moderata, in cui il paziente spesso dimentica anche di avere un'infezione a causa della scarsità di sintomi, la mono-somministrazione del

trattamento può essere un'arma vincente nella riuscita dell'eradicazione dell'infezione. Questo studio ha voluto dimostrare come, dopo 30 anni dal suo esordio in commercio, il bifonazolo, in monoterapia, sia ancora una molecola di scelta nel trattamento della tinea pedis interdigitale lieve e moderata considerato il suo facile utilizzo, l'efficacia e soprattutto la possibilità della mono-somministrazione quotidiana che permette una migliore compliance da parte del paziente e conseguentemente una più alta probabilità di guarigione.

Bibliografia

- 1 Mitsui H, Kanda N, Ohnishi T, et al. *Usefulness of bifonazole for treatment of tinea pedis in the 20th year after approval*. Jpn J Antibiot 2009;62:79-89.
- 2 Tronnier H, Herling M, Wiebusch M, et al. *Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von Bifonazol*. Akt Dermatol 2005;31:21-6.
- 3 Kofler HC, Fauler G, Windischhofer W, et al. *Effect of cytochrome p-450 inhibitors econazole, bifonazole and clotrimazole on prostanoid formation*. Br J Pharmacol 2000;130:1241-6.
- 4 Botta M, Corelli F, Manetti F, et al. *Rational design and synthesis of homochiral azole antifungal agents*. Pure Appl Chem 2001;73:1477-85.
- 5 Botta M, Corelli F, Gasparini F, et al. *Chiral azole derivatives. enantiomers of bifonazole and related antifungal agents: synthesis, configuration assignment, and biological evaluation*. J Org Chem 2000;65:4736-9.
- 6 Lackner TE, Clissold SP. *Bifonazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses*. Drugs 1989;38:204-25.
- 7 Plempel M, Regel E, Buchel KH. *Antimycotic efficacy of bifonazole in vitro and in vivo*. *Arzheim-Forsch* 1983;33:517.
- 8 Roseeuw D. *Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;12(Suppl 1):S6-9.
- 9 Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, et al. *High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project*. Mycoses 2003;46:496-505.
- 10 Ogasawara Y, Hiruma M, Muto M, et al. *Clinical and mycological study of occult tinea pedis and tinea unguium in dermatologica patients from Tokyo*. Mycoses 2003;46:114-9.
- 11 Tietz HJ, Hay R, Querner S, et al. *Efficacy of 4 weeks topical bifonazole treatment for onychomycosis after nail ablation with 40% urea: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study*. Mycoses 2013;56:414-21.

FIGURA 4.

Tinea pedis estesa al dorso del piede e onicomicosi delle ultime lamine ungueali.



Giuliano Ermini

Area Cardiovascolare SIMG

Lo screening della fibrillazione atriale in Medicina Generale misurando la pressione

La fibrillazione atriale (FA) è il disturbo del ritmo più frequente dopo le aritmie extrasistoliche ed è associata a un significativo aumento di mortalità per eventi ischemici cerebrovascolari e per scompenso cardiaco. Secondo i dati epidemiologici più recenti, la prevalenza media della malattia nella popolazione generale varia dal 1,5 al 2% e oltre, aumentando progressivamente con l'età. I dati della Medicina Generale in Italia nello studio condotto da SIMG e ANMCO mostrano una prevalenza del 2,04% nelle persone con più di 15 anni, superando il 5% negli ultrasessantacinquenni e fino a oltre il 10% in chi ha più di 85 anni, con una incidenza annuale dello 0,25%¹; questo significa che in media ogni medico di medicina generale (MMG) ha circa 20 pazienti con FA e 2-3 nuovi casi di FA all'anno ogni 1000 assistiti. Qualunque sia il tipo di FA (parossistica, persistente e permanente/cronica), il suo evento più temibile, ma potenzialmente evitabile, è il tromboembolismo arterioso e l'ictus cerebrale in modo particolare il cui rischio, a parità di età e di patologie sottostanti, è 5 volte quello di chi è in ritmo sinusale; in una percentuale non trascurabile dei cosiddetti ictus criptogenetici viene riscontrata a posteriori una FA anche di breve durata. Per questo motivo tutte le linee guida sulla gestione della FA^{2,3} indicano come primo indispensabile gradino nell'approccio di quest'aritmia la stratificazione del rischio tromboembolico e l'eventuale conseguente profilassi

antitrombotica, il cui corretto svolgimento con i farmaci adatti è in grado di ridurre sostanzialmente gli eventi cardioembolici (fino a più del 60% negli anziani).

In circa la metà dei casi la FA si presenta in modo discontinuo (FA parossistica o FA persistente se dura più di una settimana), progredendo nel corso del tempo da brevi e rari episodi ad attacchi più lunghi e più frequenti, fino a diventare stabile nella stragrande maggioranza dei pazienti (FA permanente). Da rilevare anche che in circa il 30% dei casi è asintomatica o, come oggi si preferisce dire, silente; in tale evenienza, però, la prognosi potrebbe essere peggiore perché è maggiore il rischio di ictus, dal momento che, senza un riscontro diagnostico certo, non è indicato impostare la profilassi antitrombotica con anticoagulanti orali, gravata di possibili rischi emorragici.

Queste considerazioni stanno alla base della ricerca di manovre e/o di strumenti adatti a rilevare una FA silente o recidivante. Il classico ECG a 12 derivazioni è lo strumento indispensabile per fare diagnosi certa di FA, ma è improponibile farlo a tutti nella comune e attuale organizzazione di un ambulatorio di Medicina Generale, e impostare uno screening di popolazione per migliaia di persone per una patologia che potrebbe non essere rilevata nel momento in cui viene fatto l'ECG è antieconomico. Nella pratica clinica attuale possono venir utilizzati dispositivi diversi (ECG holter, event

recorder, loop recorder esterno o impiantabile) che permettono una differente durata di monitoraggio (fino ad alcuni anni nel loop recorder impiantabile) e la registrazione automatica dell'aritmia o la registrazione attivata dal paziente in caso di sintomi. Tutti questi sistemi essendo gravati da alti costi, spesso non semplici da usare o poco accettati da parte del paziente, sono difficilmente proponibili per uno screening mirato nel setting della Medicina Generale.

Come sanno tutti i MMG, la manovra più semplice, ripetibile e proponibile per rilevare un'aritmia, ma con una bassa specificità (alto numero di falsi positivi) per la diagnosi di FA, è la valutazione del polso; le recenti linee guida europee sulla FA, infatti, propongono la palpazione opportunistica del polso a tutte le persone con più di 65 anni². In Medicina Generale il momento più adeguato per identificare una FA asintomatica, soprattutto nei soggetti più a rischio, è la misurazione della pressione arteriosa, nel corso della quale si può valutare la regolarità del polso. Sono a maggior rischio di FA persone con:

- età > 65 anni;
- ipertensione arteriosa;
- obesità;
- diabete che richieda un trattamento farmacologico;
- ipertrofia ventricolare sinistra o dilatazione dell'atrio sinistro;
- insufficienza cardiaca;

- cardiopatia congenita valvolare o ischemica;
- disfunzione tiroidea (soprattutto tireotossicosi);
- apnee notturne (OSAS);
- BPCO;
- insufficienza renale cronica;
- abuso di alcool (etilismo cronico o acuto) o assunzione di cocaina.

La possibilità del medico di rilevare una FA nel corso della misurazione della pressione arteriosa può essere incrementata dall'uso di sfigmomanometri automatici dotati di algoritmi in grado di rilevare una FA.

Per valutare l'efficacia e l'attendibilità di questi apparecchi, nell'ambito della sezione provinciale della SIMG di Bologna 30 MMG, arruolando 12294 ipertesi con età media di $69,9 \pm 13,4$ anni, hanno fatto il confronto fra le diagnosi di FA registrate nella cartella Millewin in quattro mesi di uso dello sfigmomanometro automatico Microlife Afib, capace di rilevare la FA nel corso di 3 rilevazioni successive in automatico della PA, e le diagnosi di FA registrate nei quattro mesi precedenti, durante i quali la pressione era stata misurata con i tradizionali sfigmomanometri a colonna o aneroidi e il battito cardiaco era rilevato al polso. Con l'uso di

Microlife Afib, nei 4 mesi di confronto, la prevalenza della FA è passata da 0,37% a 0,63% ($P < 0,005$), con un incremento diagnostico del 70%. Per una maggiore sicurezza dei risultati, magari legati a un periodo stagionale, il confronto è stato fatto anche con le diagnosi fatte nei quattro mesi corrispondenti dell'anno precedente, in cui non si usava il Microlife Afib, e con quelle fatte da altri 14 MMG (5776 ipertesi), che nello stesso periodo in esame usavano sfigmomanometri tradizionali; i dati rilevati non hanno evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa di diagnosi di FA, né nel confronto con l'analogo quadrimestre dell'anno precedente né nel confronto fra i due quadrimestri oggetto dello studio nel gruppo di controllo dei MMG che non hanno usato il Microlife Afib⁴.

Analoghi studi sono stati fatti nel Regno Unito⁵ e a seguito delle evidenze emerse le linee guida NICE raccomandano la tecnologia Microlife Afib per lo screening della FA durante la misurazione di routine della PA, in sostituzione della tradizionale palpazione del polso⁶.

Anche SIMG nel Piano di aggiornamento integrato per i MMG sulla FA raccomanda l'utilizzo di sfigmomanometri dotati di algoritmo validato per lo screening della FA⁷.

Bibliografia

- 1 Zoni Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. *Frequency, patient characteristics, treatment strategies and resource utilization of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation management [ISAF] study)*. Am J Cardiol 2013;111:705-11.
- 2 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. *Guidelines for the management of atrial fibrillation*. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
- 3 Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. *Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2011;42:517-84.
- 4 Ermini G, Filippi A, Salera M. *Switching from traditional to automatic sphygmomanometer increases opportunistic detection of atrial fibrillation in hypertensive patients*. BJMP 2013;6:a616.
- 5 <http://www.nice.org.uk/guidance/mtg13/resources/guidance-WatchBP-HomeA-for-opportunistically-detecting-atrial-fibrillation-during-diagnosis-and-monitoring-of-hypertension.pdf>. Pag. 10.
- 6 <http://www.nice.org.uk/guidance/mtg13/resources/guidance-WatchBP-HomeA-for-opportunistically-detecting-atrial-fibrillation-during-diagnosis-and-monitoring-of-hypertension.pdf>. Pag. 3.
- 7 Battigelli D, Brignoli O, Ermini G, et al. *Fibrillazione atriale: un piano di aggiornamento integrato per i medici di medicina generale*. Rivista SIMG 2013;(4):3-9.

Giampiero Girolomoni

Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Verona

La psoriasi del cuoio capelluto

Per ricevere maggiori informazioni sulla psoriasi del cuoio capelluto iscriviti gratuitamente su:



<http://www.pacinimedica.it/etrivex/>

Psoriasi

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica, immuno-mediata della cute che colpisce il 2-3% della popolazione. La forma più comune (psoriasi cronica in placche) si manifesta con placche eritemato-squamose ed esordisce tipicamente in età giovanile (20-40 anni), assumendo un decorso cronico-recidivante. La psoriasi cronica in placche si localizza più comunemente ai gomiti, ginocchia, mani, regione sacrale e cuoio capelluto. Il 50-90% dei pazienti con psoriasi cronica in placche presenta una localizzazione al cuoio capelluto, soprattutto in sede parietale, retro auricolare e occipitale^{1,2}. Il cuoio capelluto è spesso la prima sede di comparsa della psoriasi e nel 20% circa dei casi può essere l'unica sede colpita. La psoriasi del cuoio capelluto può avere un importante impatto sul benessere e sulla qualità di vita del paziente, poiché è quasi sempre molto pruriginosa, è spesso visibile (Fig. 1) ed è associata a una abbondante desquamazione con squame biancastre (Fig. 2) che rende il paziente facilmente stigmatizzato per la sua malattia. In una parte significativa di pazienti le lesioni sono estese a vaste aree del cuoio capelluto (Fig. 3). Inoltre il cuoio capelluto è una delle sedi (insieme alle unghie) più difficili e complesse da trattare. È facilmente comprensibile, quindi, come la psoriasi possa essere causa di grave fastidio e anche di sofferenza psicologica, perdita di autostima,

difficoltà nelle relazioni interpersonali e nell'attività lavorativa³.

La principale diagnosi differenziale della psoriasi del cuoio capelluto è la dermatite seborroica, che si caratterizza per la presenza di squame giallastre e untuose⁴. La psoriasi del cuoio capelluto in genere non causa alopecia. Tuttavia, le squame spesso intrappolano i fusti dei peli e se queste vengono rimosse bruscamente possono esitare in piccole aree alopeciche⁵. Questo fenomeno si osserva soprattutto nella psoriasi amantacea dei bambini. La psoriasi del cuoio capelluto, insieme alla psoriasi interglutea e alla psoriasi delle unghie, è un fattore di rischio per lo sviluppo dell'artrite psoriasica⁶.

La terapia della psoriasi del cuoio capelluto

La psoriasi del cuoio capelluto è difficile da trattare perché la presenza dei capelli rende problematica l'applicazione dei prodotti topici, che arruffano e ungono i capelli, dando la sensazione di perenne senso di "sporco", e non fanno sentire a proprio agio il paziente^{1,2,7}. Pertanto l'aderenza alla terapia tende a decadere rapidamente dopo le prime applicazioni, talvolta inducendo nel paziente un circolo vizioso negativo di insuccesso – insoddisfazione – sfiducia nel medico e nelle cure – scoraggiamento – sperpero di prodotti. In effetti un recente e ampio studio osservazionale condotto a

FIGURA 1.

La psoriasi del cuoio capelluto è soprattutto visibile lungo l'inserzione frontale e in sede retroauricolare.



FIGURA 2.

La psoriasi del cuoio capelluto diventa evidente spostando o tagliando i capelli.



FIGURA 3.

Psoriasi grave del cuoio capelluto.



livello europeo ha confermato che il problema della aderenza è assai rilevante nei pazienti con psoriasi del cuoio capelluto, evidenziando che questa è insufficiente nel 73% dei casi. Le ragioni principali riportate per motivare la non aderenza sono la bassa efficacia, le caratteristiche cosmetiche poco gradevoli (sensazione di “capelli sempre untì”) con conseguente desiderio di lavarsi subito dopo il trattamento, l’elevato tempo necessario per l’applicazione e gli effetti indesiderati⁶.

La psoriasi del cuoio capelluto si cura

mediante preparati a base di acido salicilico o urea, che rimuovono le squame, e di corticosteroidi topici e derivati della vitamina D¹ quali calcipotriolo e tacalcitolo, disponibili in forma di lozioni, gel, soluzioni o schiume⁷. I preparati a base di catrame non vengono praticamente più impiegati sia per le caratteristiche sgradevoli sia perché poco efficaci. I corticosteroidi (soli o in associazione) in schiuma o lozione sono i farmaci in genere più impiegati. Questi preparati devono tuttavia essere applicati una o due volte al giorno per diverse settimane per avere un

significativo effetto terapeutico. Il loro effetto è spesso transitorio, per cui la malattia recidiva rapidamente alla sospensione della cura. Del resto la presenza dei capelli ostacola l’impiego di altre modalità terapeutiche impiegate invece nella cute glabra, come per esempio la fototerapia. Pertanto la cura della psoriasi del cuoio capelluto con le terapie attualmente disponibili non è ottimale e spesso deludente.

Il bisogno espresso dal paziente con psoriasi del cuoio capelluto è quello di un prodotto da applicare facilmente e rimuovere dopo breve tempo, proprio come fosse uno shampoo. Nell’impiego delle terapie tradizionali, infatti, è consuetudine consigliare (e richiedere da parte del paziente) uno shampoo con cui rimuovere i preparati farmaceutici. Pertanto appare particolarmente apprezzabile la possibilità di combinare l’efficacia di un cortisonico (clobetasolo propionato) a una formulazione innovativa, gradevole e facile da utilizzare per il paziente. Clobetasolo propionato shampoo è un prodotto innovativo nella terapia della psoriasi del cuoio capelluto. È il primo farmaco indicato in formulazione rinse-off, che permette di migliorare l’aderenza del paziente. Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato che *l’applicazione del prodotto per 15 minuti (e poi risciacquato) una volta al giorno per un mese* riduce sostanzialmente i segni della malattia quali l’eritema, la desquamazione e l’ispessimento delle placche, nonché l’area del cuoio capelluto

affetta. Infine, il prurito migliora rapidamente⁹⁻¹¹. Dal punto di vista della sicurezza, gli eventi avversi sono stati assai rari, transitori e d'intensità moderata. In particolare, non sono stati riportati casi di atrofia cutanea o comparsa di telangectasie nei pazienti trattati. L'elevato grado di accettabilità si può tradurre in un miglioramento dell'aderenza al trattamento nella pratica clinica e quindi in una massimizzazione dell'efficacia, con conseguente riduzione dei costi necessari per il trattamento di questi pazienti.

Conclusioni

La terapia della psoriasi del cuoio capelluto è spesso laboriosa, mal accettata e deludente. I corticosteroidi sottoforma di lozioni, shampoo o schiume e la combinazione di beta-metasone/calcipotriolo in gel vengono considerati il trattamento topico di prima scelta seguiti dagli analoghi della vitamina D. Clobetasolo propionato shampoo (Etrivex®, rimborsabile SSN) è il primo farmaco indicato per il trattamento della psoriasi del cuoio capelluto in formulazione rinse-off, che permette di ridurre il tempo di contatto del corticosteroide con la pelle, diminuendo la probabilità di assorbimento sistemico

e minimizzando di conseguenza i possibili effetti collaterali locali e sistemici dei farmaci corticosteroidi che non vanno sciacquati. Questa riduzione dei tempi di contatto potrebbe permettere inoltre l'utilizzo di questo prodotto anche in quei pazienti in cui i cortisonici non sono indicati, per esempio nei soggetti affetti da glaucoma. Non meno importante, la facilità d'impiego del farmaco che risponde alle esigenze dei pazienti, può migliorare notevolmente l'aderenza e in definitiva tradursi in un risparmio di risorse.

Bibliografia

- Crowley J. *Scalp psoriasis: an overview of the disease and available therapies*. J Drugs Dermatol 2010;9:912-8.
- Kircik LH, Kumar S. *Scalp psoriasis*. J Drugs Dermatol 2010;9 (8 Suppl ODAC Conf Pt 2):s101-5.
- Chen SC, Yeung J, Chren MM. *Scalpdex: a quality-of-life instrument for scalp dermatitis*. Arch Dermatol 2002;138:803-7.
- Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, et al. *Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp*. Dermatology 2007;214:21-4.
- George SM, Taylor MR, Farrant PB. *Psoriatic alopecia*. Clin Exp Dermatol 2015;40:717-21.
- Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, et al. *Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28 Suppl 5:17-26.
- Mason AR, Mason JM, Cork MJ, et al. *Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review*. Br J Dermatol 2013;169:519-27.
- Fouéré S, Adadj L, Pawin H. *How patients experience psoriasis: results from a European survey*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:2-7.
- Kircik L. *The evolving role of therapeutic shampoos for targeting symptoms of inflammatory scalp disorders*. J Drugs Dermatol 2010;9:41-8.
- Griffiths CEM, Finlay AY, Fleming CJ et al. *A randomized, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate shampoo 0.05% and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis*. J Dermatolog Treat 2006;17:90-5.
- Andres P, Poncet M, Farzaneh S, et al. *Short-term safety assessment of clobetasol propionate 0.05% shampoo: hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, atrophogenicity, and ocular safety in subjects with scalp psoriasis*. J Drugs Dermatol 2006;5:328-32.

Prescrizione di statine: Nota 13, evidenze scientifiche e buona pratica clinica

Come doverosa premessa a questo articolo, si deve ribadire che le note AIFA, ben lungi dall'essere linee guida, devono essere conosciute e considerate come disposizioni normative nate per il controllo della spesa, pur se ispirate a evidenze scientifiche. Alcune note devono essere applicate nell'attività quotidiana dei medici di medicina generale perché regolano la rimborsabilità di farmaci di estrema importanza e di vastissimo uso.

Tra queste è la Nota 13.

Questa Nota, dalla sua istituzione, è stata considerata a ragione tra le più complesse per la molteplicità delle situazioni cliniche considerate nella normativa legata alla rimborsabilità dei farmaci antidislipidemi, e per le numerose modifiche che via via si sono susseguite. Ricordiamo come per il calcolo del rischio cardiovascolare siano state adottate, in tempi diversi, prima le carte di Framingham, poi le carte del Progetto Cuore, e in ultimo le carte del rischio europee. L'utilizzo di questi farmaci, e in particolare delle statine, si deve estendere trasversalmente a pazienti con rischio cardiovascolare moderato, elevato e molto elevato, che possono trovarsi in prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria, con presenza variabile e spesso contemporanea di danni d'organo, patologie cardiovascolari associate, diabete mellito, insufficienza renale, alterazioni genetiche e altre situazioni di comorbilità e di complessità clinica e gestionale.

Ne deriva che la Nota 13, dovendosi districare tra una miriade di situazioni cliniche con proiezioni di rischio variabile e talvolta di difficile valutazione, è di per sé un documento complesso, e per questo proponiamo qui alcuni algoritmi con l'intento di semplificare la sua interpretazione e applicazione, incrociando poi le disposizioni della Nota con le evidenze scientifiche note dalla letteratura.

Focalizzando l'attenzione sull'ipercolesterolemia, quando dobbiamo decidere il trattamento di un paziente con questa condizione, dobbiamo porci alcune domande:

- Quali sono le condizioni cliniche del paziente?
- Qual è il rischio cardiovascolare assoluto del paziente?
- Qual è il suo target di colesterolo-LDL?
- Con quali farmaci può essere raggiunto?

Alla luce di questi quesiti, occorre conoscere prima di tutto la storia clinica personale e familiare, avere i dati di sesso, età, peso, BMI, abitudine al fumo, pressione arteriosa; occorre avere i dati di glicemia, colesterolemia frazionata e trigliceridemia, creatininemia con il calcolo della clearance della creatinina; occorre valutare eventualmente la presenza di danni d'organo, tipo microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sx, presenza di placche ateromasiche.

A questo punto deve essere individuata la presenza di una o più di queste condizioni:

- 1) prevenzione cardiovascolare secondaria;

- 2) diabete mellito;
- 3) insufficienza renale cronica stadio III o IV (FG < 60 ml/min);
- 4) dislipidemia familiare;
- 5) prevenzione cardiovascolare primaria con rischio cardiovascolare globale moderato o elevato (risk score > 1 e < 4 secondo le carte del rischio europee).

Se il paziente presenta contemporaneamente più di una delle precedenti condizioni, va assegnato per il trattamento a quella a maggiore rischio cardiovascolare globale.

Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria

Documentazione clinica di malattia aterosclerotica già diagnosticata (angina cronica stabile, pregressa sindrome coronarica acuta = pregresso infarto miocardico STEMI o NSTEMI, angina instabile), interventi di rivascolarizzazione coronarica (bypass aortocoronarico, angioplastica), stroke ischemico, arteriopatie aterosclerotiche periferiche.

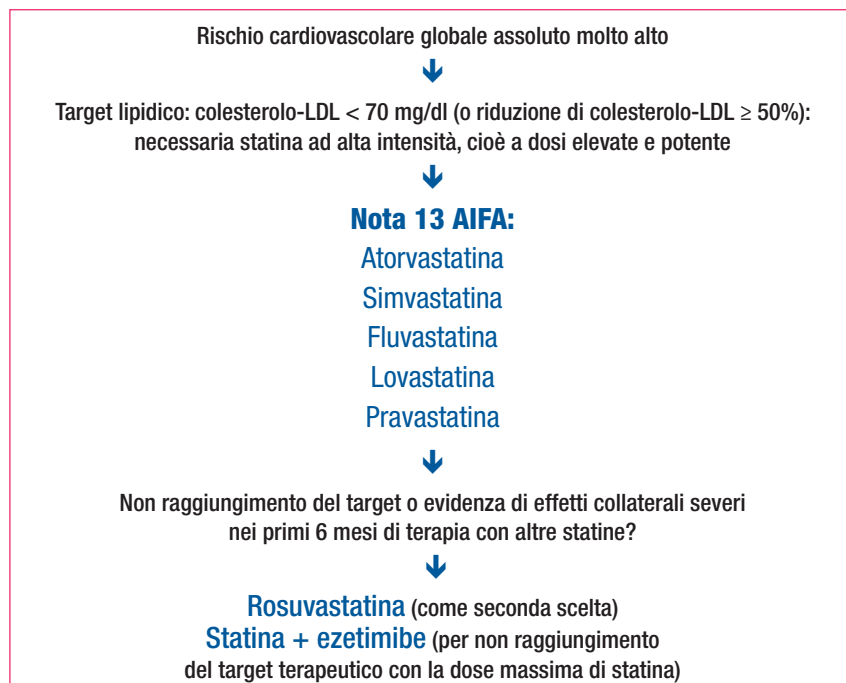
In questo caso l'algoritmo di trattamento, in accordo con le disposizioni della Nota 13, può essere quello riportato in Figura 1.

Paziente con diabete mellito

Sappiamo che la presenza di diabete mellito rappresenta una condizione a elevato rischio cardiovascolare, che tuttavia risulta essere diverso, a seconda della presenza o

FIGURA 1.

Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria.



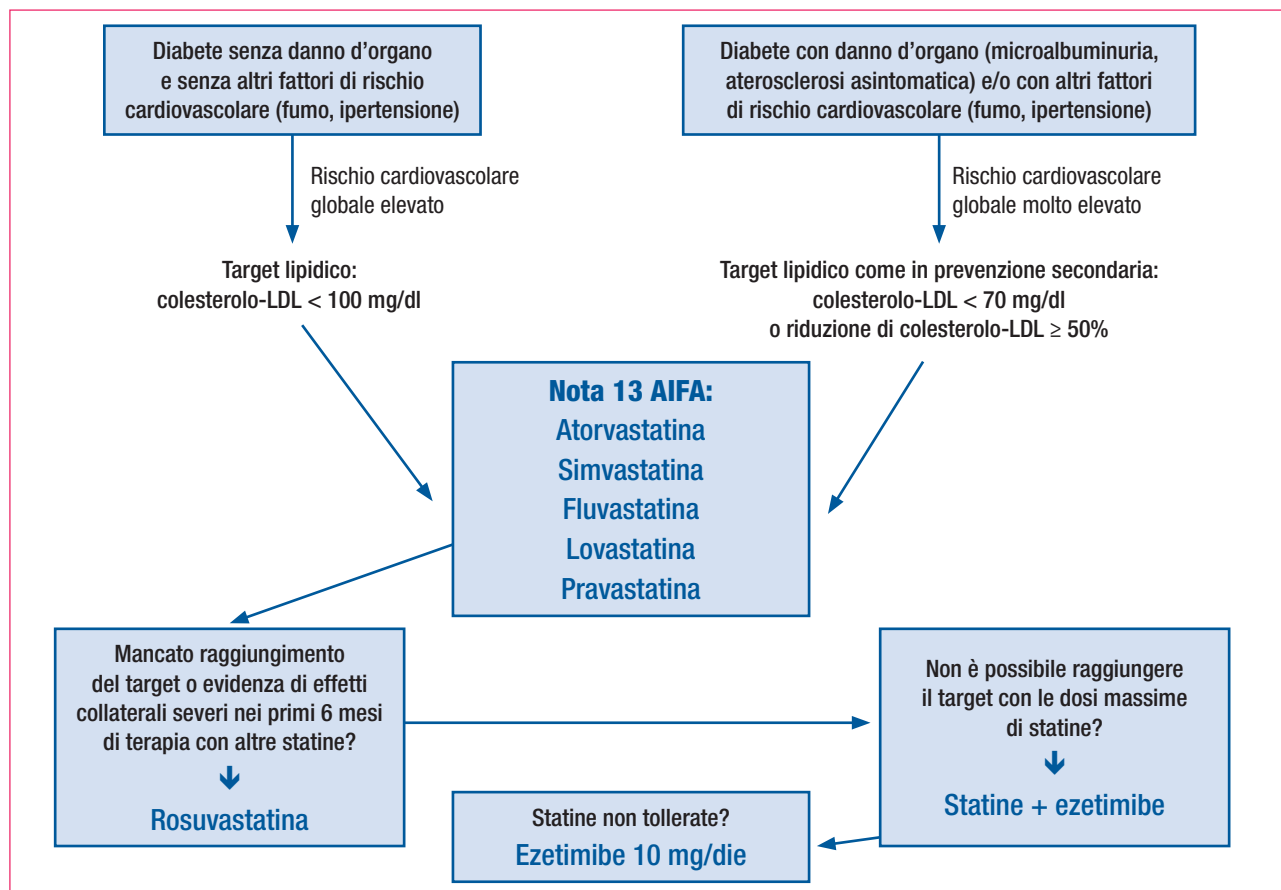
meno di altri fattori di rischio cardiovascolare o di danni d'organo, come da Figura 2. Questa differenza i target di colesterolo-LDL da considerare.

Paziente con insufficienza renale cronica

La prevalenza di questa condizione è molto superiore a quanto abitualmente ritenuto. Consideriamo che, come risulta anche da dati Health Search, una media del 10% di tutti gli assistiti di un medico di medicina generale presenta un filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min, e quindi una insufficienza renale stadio III DOQI o superiore, e che se noi consideriamo solo la sottopopolazione di ultrasessantacinquenni, diabetici e ipertesi, la percentuale dei soggetti con insufficienza renale raggiunge il 33-35%. Sappiamo inoltre che questi soggetti presentano un rischio cardiovascolare elevato, che deve essere opportunamente trattato.

FIGURA 2.

Paziente con diabete mellito.



Per quanto riguarda la prescrizione di statine, occorre differenziare i comportamenti in base ai diversi stadi della malattia, come riportato dalla Figura 3.

Paziente con dislipidemia familiare

Le dislipidemie familiari sono malattie genetiche, caratterizzate da elevati valori di frazioni lipidiche plasmatiche e da insorgenza spesso precoce di eventi cardiovascolari. La loro presenza, a motivo delle complicanze a cui sono soggette, deve essere evidenziata e i pazienti affetti devono essere adeguatamente trattati per l'elevato rischio vascolare presente. L'ipercolesterolemia familiare monogenica (FH) ha una prevalenza di circa 1:500. In assenza di un'analisi molecolare, non sempre di facile esecuzione, se ne ha

forte sospetto in presenza di colesterolo-LDL > 190 mg/dl e trasmissione verticale delle caratteristiche biochimiche, oltretutto in presenza all'anamnesi familiare di malattia coronarica in età precoce (< 55 anno per l'uomo e < 65 anni per la donna). Il riscontro di xantomatosi tendinea ne è ulteriore conferma.

L'iperlipemia familiare combinata (FCH) ha una prevalenza di 1-2:100, quindi ogni medico deve prevedere di avere presumibilmente diversi soggetti affetti nella propria popolazione di assistiti. È caratterizzata da variabilità fenotipica che si evidenzia spesso con un'alternanza nelle analisi di laboratorio di prevalente ipertrigliceridemia (tipo IV Friederickson) o di prevalente ipercolesterolemia (tipo IIB Friederickson). Anche qui, in assenza di diagnosi genetica, forte sospetto si ha in presenza di colesterolo-LDL > 160 mg/dl e/o trigliceridi > 200

mg/dl con trasmissione verticale delle stesse caratteristiche lipidiche, e presenza di malattia aterosclerotica in anamnesi familiare. Dal punto di vista pratico, tuttavia, quando un paziente presenta un quadro lipidico patologico, escluse cause alimentari, deve essere posta l'attenzione alla diagnosi differenziale con eventuali cause di ipercolesterolemia secondaria, come riassunto in Figura 4. Nel caso di diagnosi genetica o anamnestico-clinica di dislipidemia familiare, deve essere iniziato rapidamente un trattamento ipolipidico, secondo anche quanto previsto dalla Nota 13, e riportato nella Figura 5.

Paziente in prevenzione cardiovascolare primaria

Nel caso di un paziente con ipercolesterolemia senza pregressi eventi o patologie aterosclerotiche note, non diabetico, con

FIGURA 3.
Paziente con insufficienza renale cronica.

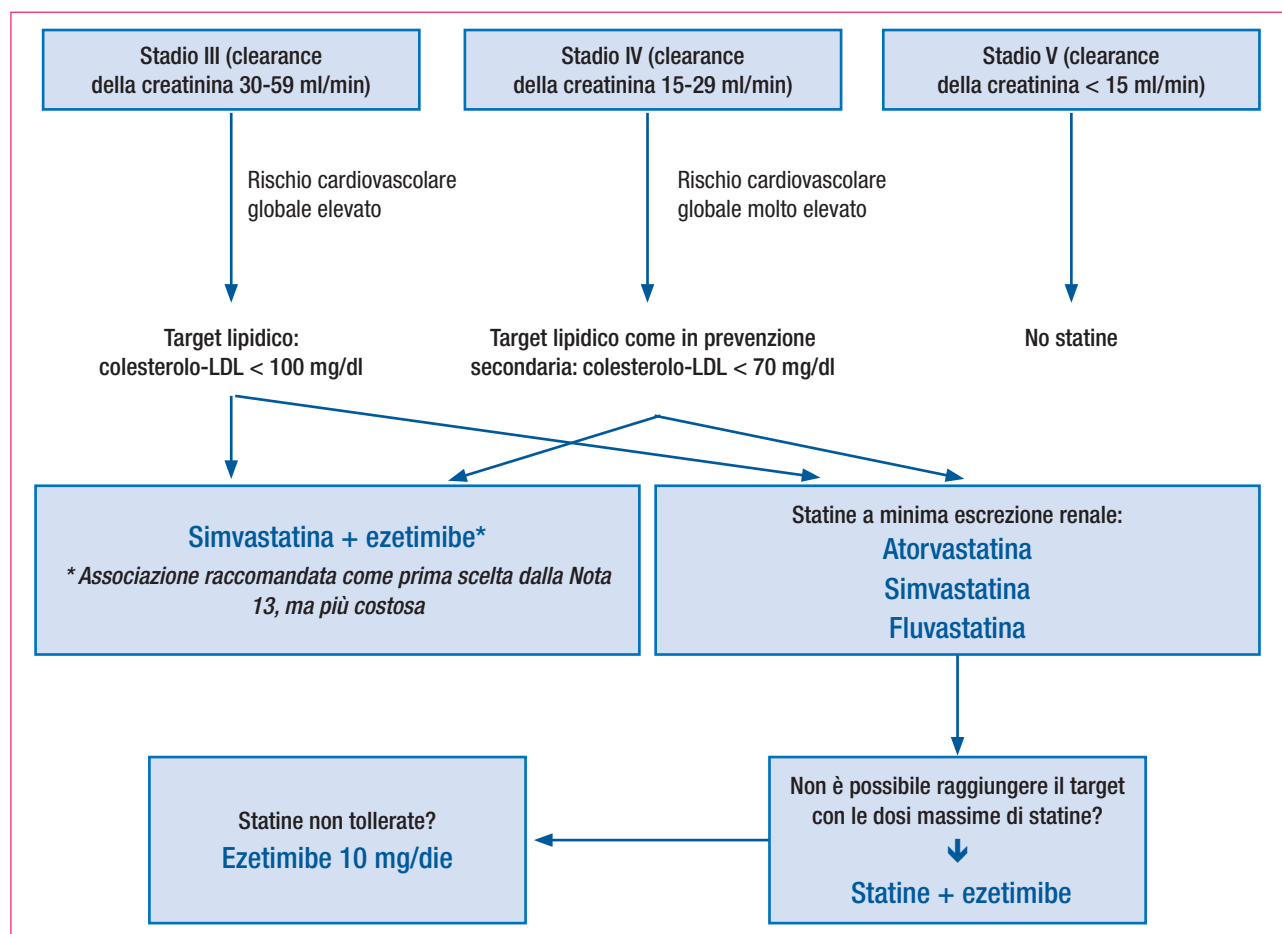
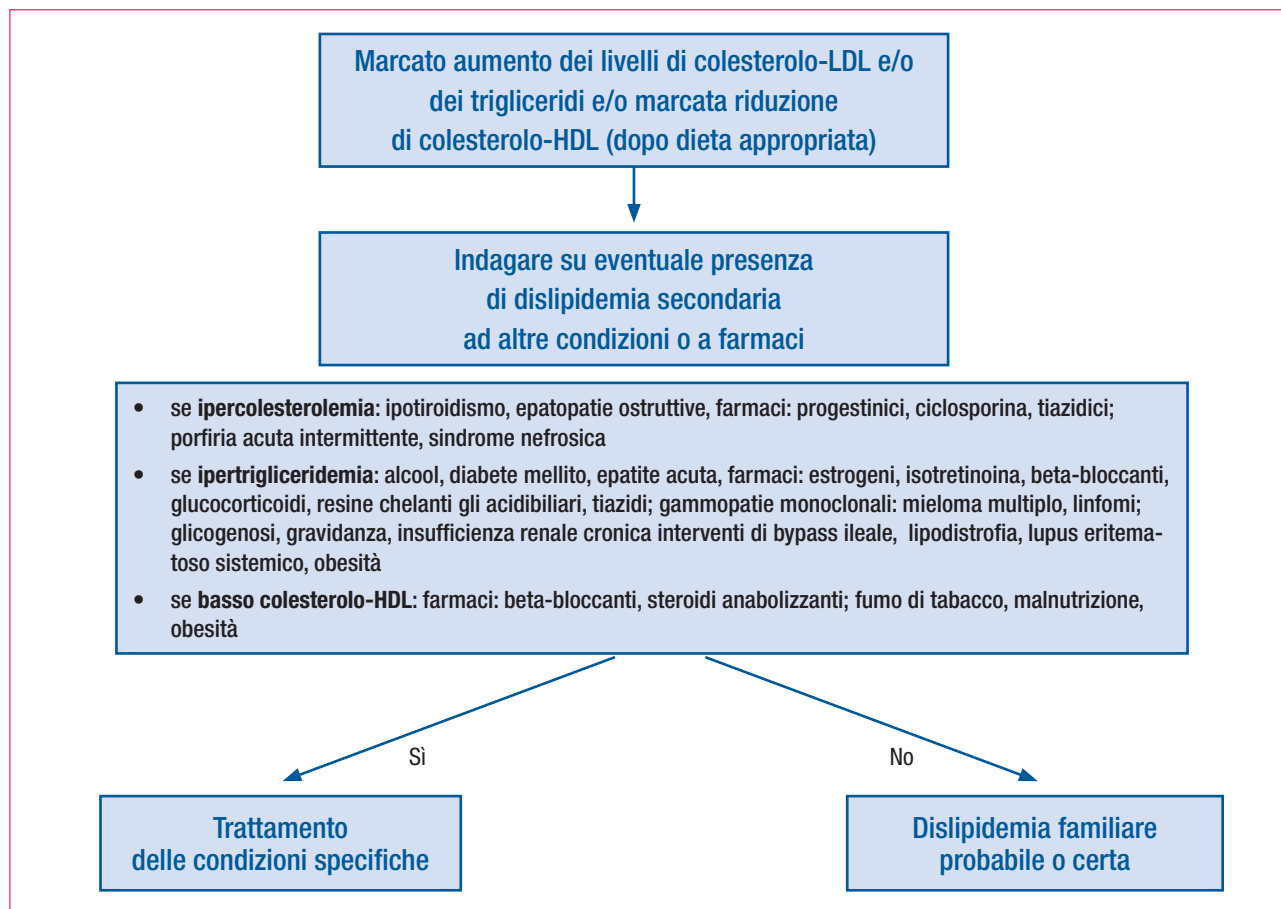


FIGURA 4.

Escludere le dislipidemie secondarie.



funzione renale normale, senza sospetto di dislipidemia familiare o di ipercolesterolemia secondaria, a causa della presenza di altri fattori di rischio o di danni d'organo, possiamo lo stesso avere di fronte un quadro di rischio cardiovascolare moderato od elevato, da valutare (in ottemperanza alla Nota 13) con la carta del rischio europea dello SCORE System, e con tabelle di conversione tra SCORE e Carta del Progetto Cuore (Fig. 6). Dopo una prima fase di misure non farmacologiche, in caso di valori di LDL >130 mg/dl per i soggetti a rischio moderato, e di LDL > 100 mg/dl per i soggetti a rischio elevato, deve essere intrapresa un'opportuna terapia.

A questo punto, sempre in modo molto schematico, riportiamo alcuni principi generali sulla terapia con statine:

1. per la riduzione del rischio cardiovasco-

lare, esiste un effetto di classe per tutte le statine, mediato dalla riduzione del colesterolo-LDL;

2. la maggior parte dell'effetto clinicamente rilevabile delle statine sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e generale è correlata – nell'uso cronico – all'entità della riduzione del colesterolo-LDL; tale effetto è indipendente dal tipo di statina o di farmaco ipocolesterolemizzante usato;

3. le statine differiscono nelle caratteristiche farmacocinetiche (assorbimento, legame alle proteine plasmatiche, metabolismo e solubilità) e nell'interazione con altri farmaci, che vanno conosciute per personalizzare la terapia;

4. le statine presentano una differente potenza dose-correlata nel diminuire il colesterolo-LDL;

5. a dosi equipotenti, le statine produco-

no una riduzione simile del colesterolo-LDL;

6. raddoppiando la dose di una statina si ottiene una riduzione ulteriore del colesterolo-LDL pari al 4-7%;

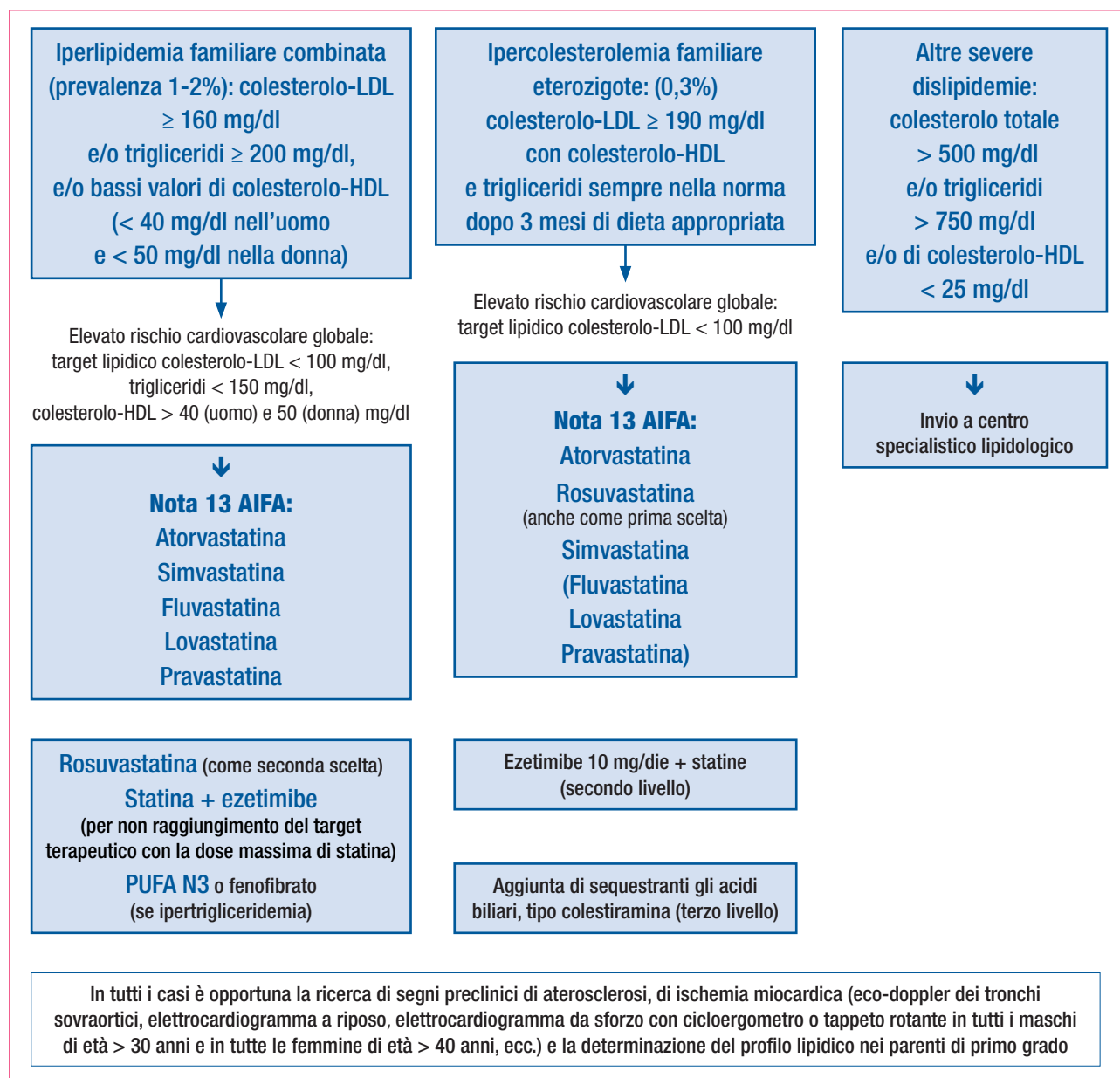
7. esiste un effetto massimo di plateau diverso per ogni statina, oltre al quale il colesterolo non si riduce più;

8. gli effetti collaterali (miopatia, aumento delle transaminasi) aumentano in modo rilevante alle dosi aumentate di ciascuna statina; ciò è dimostrato soprattutto per la simvastatina (80 mg/die). Le statine usate ad alte dosi aumentano in modo modesto ma statisticamente significativo (media 9%; IC 2-17%) l'incidenza di nuovi casi di diabete mellito di tipo 2, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio per il diabete (familiarità, obesità, sindrome metabolica, sedentarietà, ecc.);

9. non ci sono dati per affermare che

FIGURA 5.

Paziente con dislipidemia familiare.



la differente potenza delle statine di aumentare il colesterolo-HDL o nel ridurre i trigliceridi abbia qualche effetto sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari;

10. gli effetti "pleiotropici" o non lipidici delle statine:

- sono difficili da misurare (e quindi da confrontare) nella pratica corrente;
- sono difficili da distinguere dall'effetto dovuto alla riduzione del

colesterolo-LDL se non forse nelle sindromi coronariche acute;

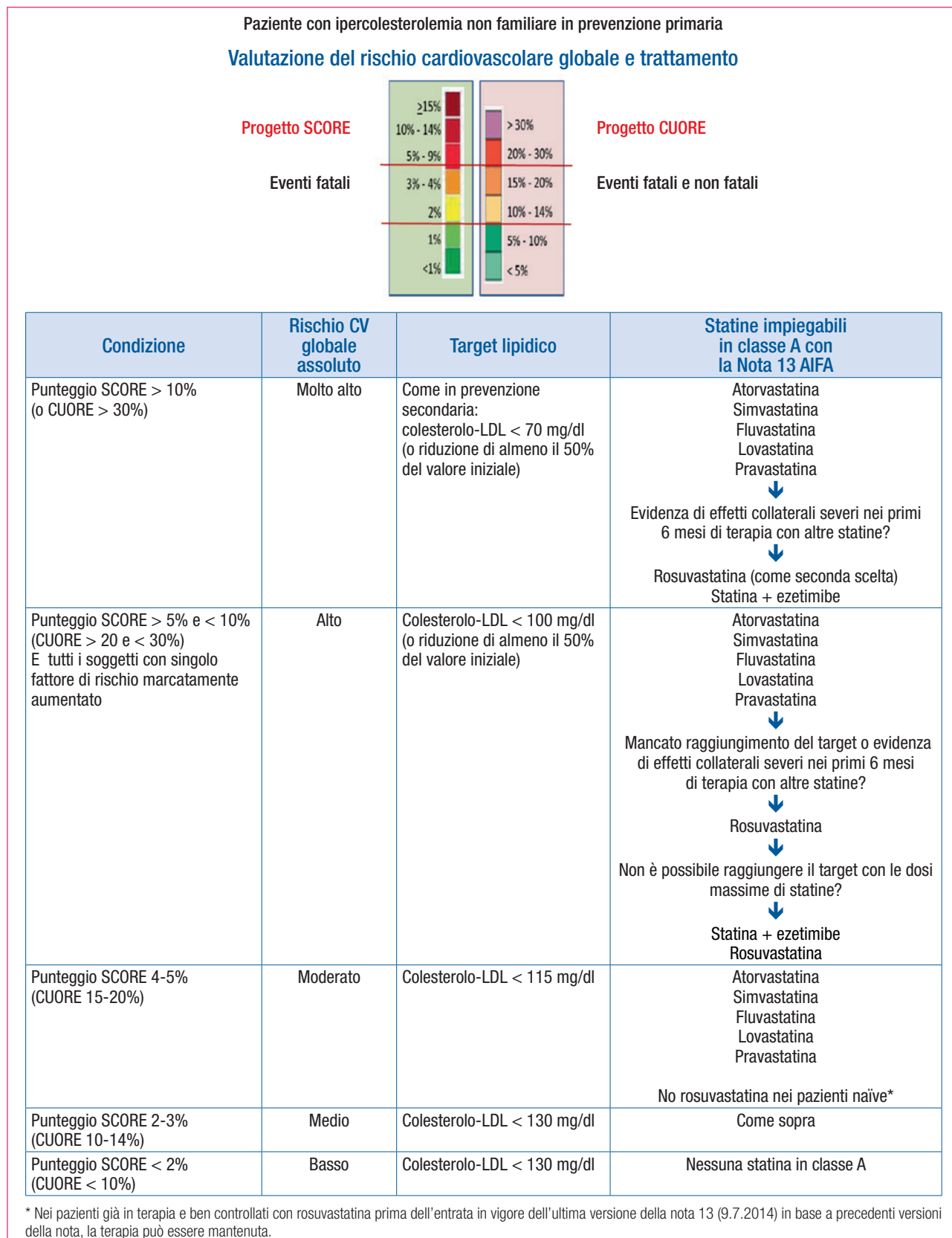
- probabilmente sono un effetto di classe;
- mancano studi di confronto "testa-a-testa" tra statine che correlino la riduzione degli eventi ischemici cardiovascolari con gli effetti non lipidici delle diverse statine usate, le loro dosi e con il relativo costo della terapia;
- non possono essere un criterio di

scelta della statina nella buona pratica nelle situazioni non acute;

- la rosuvastatina è la più potente tra le statine, ma non può essere prescritta in classe A con Nota 13 AIFA in pazienti "naïve" alle statine in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare moderato o medio (la discriminante è legata necessariamente al costo, superiore rispetto a quello delle altre statine). Può invece essere prescritta in classe

FIGURA 6.

Stratificazione del rischio cardiovascolare per la decisione di trattamento.



A, anche come prima scelta (ad alte dosi) nei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in cui è necessaria una marcata riduzione dei livelli di colesterolo-LDL, oppure nei soggetti con condizioni cliniche di rischio molto alto o alto, come seconda scelta, quando ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine o quando non sia stato raggiunto il target lipidico raccomandato con le dosi massime delle altre statine;

12. in pazienti ben controllati con la terapia statinica in corso, non è mandatorio rivedere la terapia a ogni revisione della Nota 13, in quanto le Note AIFA non hanno valore retroattivo, ma acquisiscono validità nel momento della loro pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Bibliografia essenziale

- Ballantyne C, Abate N, Zhong Y, et al. *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA Study)*. Am Heart J 2005;149:464-73.
- Catapano A, Brady WE, King TR, et al. *Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials*. Curr Med Res Opin 2005;21:1123-30.
- Determinazione AIFA 19.6.2014, n. 617, (G.U. n. 156 dell'8.7.2014; Modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26.3.2013.
- Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D. *Omogeneità delle carte del rischio del Progetto CUORE per la valutazione della mortalità cardiovascolare e le carte del Progetto SCORE*. G Ital Cardiol 2010;11:148-53.
- Downs JR, O' Malley PG. *Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction: Synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline*. Ann Intern Med 2015;163:291-7.
- Filippi A, Medea G, Catapano A. *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in Medicina Generale. Sintesi per la Medicina Generale italiana – Aggiornamento 2010*. http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2010/03_2010/9.pdf
- Il progetto CUORE*. <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>.
- Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica (versione 2012), versione italiana*. G Ital Cardiol 2013;14:328-92.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2003;326:1423-7.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
- Score Risk Charts*. <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>
- ACC/AHA Prevention Guideline:
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation 2014;129(Suppl):S1-45.
- Stone NJ, Blum CB. *Primary risk prevention in the elderly: use clinician-patient discussions, not automatic statin prescribing*. Am J Med 2015;128:804-6.

Importanza della terapia broncodilatatrice nelle patologie respiratorie croniche ostruttive

L'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono patologie caratterizzate da un'ostruzione bronchiale che è variabile e reversibile nell'asma, ma persistente e progressiva nella BPCO. Si tratta di malattie di frequente riscontro nell'attività del medico di medicina generale, e la loro incidenza è complessivamente in aumento, al punto da costituire oggi un serio problema, non solo per i pazienti, ma anche per gli stessi servizi sanitari nazionali dei paesi sviluppati.

Fortunatamente oggi disponiamo di numerosi farmaci che ci consentono di intervenire efficacemente sulla storia clinica di questi pazienti e, sebbene da essi non ci si possa ancora attendere la guarigione, sicuramente ci garantiscono il miglioramento dei sintomi e un'evoluzione positiva del decorso della malattia. I β 2-stimolanti sono tra i più potenti farmaci in grado di indurre rapidamente la broncodilatazione. Recentemente il formoterolo è stato proposto anche come terapia al bisogno nell'asma (strategia SMART – *Single inhaler MAnteinance and Reliever Therapy*), grazie al suo riconosciuto rapido inizio d'azione. I LABA (beta-agonisti a lunga durata d'azione) e gli anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA) sono considerati delle vere e proprie pietre miliari nella terapia di mantenimento della BPCO, essendo in grado di migliorare la funzionalità polmonare, ridurre la dispnea, l'iperinflazione e la frequenza delle esacerbazioni.

Nel trattamento della BPCO anche i β 2-agonisti forniscono sostanziali benefici terapeutici essendo capaci di ridurre i sintomi e la frequenza delle esacerbazioni, di incrementare la resistenza allo sforzo e migliorare la qualità di vita. È noto che i β 2-agonisti esercitano la loro azione broncodilatatrice mediante la stimolazione degli adrenorecettori β 2 posti sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale. Inoltre vi sono evidenze che essi possono indurre anche un ulteriore effetto antinfiammatorio mediante un'azione su alcuni tipi di cellule quali i neutrofili e i mastociti. Queste proprietà giustificano ulteriormente l'utilizzo di questi farmaci anche nelle patologie essenzialmente infiammatorie in particolare nella BPCO.

Va rilevato per altro che, a parte la convenienza economica, l'efficacia e la persistenza del miglioramento del flusso aereo ottenuta con i SABA (β 2-agonisti a breve durata d'azione), ad esempio il salbutamolo, è condizionata dalla necessità di ricorrere a frequenti somministrazioni, essendo limitata a poche ore la durata dell'effetto terapeutico. In realtà si registra un'apprezzabile incremento di efficacia in termini di outcome riferiti dai pazienti in trattamento con LABA e steroidi e con le relative combinazioni.

Attualmente vi sono a disposizione due LABA, formoterolo e salmeterolo, che richiedono due somministrazioni giornaliere. Malgrado l'indubbio vantaggio di questa riduzione della posologia, tutta-

via, la compliance dei pazienti alla terapia rimane ancora un consistente problema in gran parte irrisolto. Per questo un LABA in monosomministrazione giornaliera potrebbe consentire ulteriori vantaggi in confronto non solo con i SABA, ma anche con i LABA che richiedono due somministrazioni giornaliere. Alcuni di tali vantaggi sono un aumento dell'aderenza terapeutica, una miglior distribuzione e persistenza nelle 24 ore dell'incremento del flusso aereo, una condizione più favorevole in caso di somministrazione giornaliera combinata con un anticolinergico a lunga durata d'azione (ad es. tiotropio) nei pazienti BPCO in cui tale trattamento risulti indicato.

Altro aspetto importante, nel caso dei β 2-agonisti inalatori di nuova generazione, è che questi posseggono un più elevato indice terapeutico; raddoppiando infatti il dosaggio di quelli attualmente in commercio, quali salmeterolo e formoterolo, si assiste ad un aumento significativo dell'incidenza di effetti avversi quali cefalea, tremore, palpitazioni, crampi muscolari, ipotassiemia. Per tale motivo è necessario quindi migliorare la selettività delle molecole nei confronti dei recettori β 2 rispetto ai β 1, espressi prevalentemente sulle cellule muscolari lisce cardiache e responsabili degli effetti inotropi e di quelli β 3 presenti nel tessuto adiposo. Tra le cause che in molti casi pregiudicano l'efficacia della terapia inalatoria vi è la difficoltà del paziente nell'utilizzo corretto del device.

L'obiettivo di facilitare l'inalazione del farmaco, anche nei pazienti con funzionalità polmonare fortemente ridotta, riducendo la quota che si deposita nelle alte vie aeree a favore di quella che raggiunge le aree più periferiche del polmone, ha portato a studiare sistemi sempre più evoluti ed efficaci. Per questo motivo alle prime formulazioni spray sono seguite quelle a polvere secca e più recentemente l'innovativo sistema Respimat®, caratterizzato da una raffinatissima evoluzione tecnologica che combina la facilità di utilizzo di un classico sistema aerosolizzante con la buona portabilità di un classico spray pressurizzato. Il sistema Respimat®, infatti, al confronto con i comuni spray, è in grado di generare una *plume* notevolmente più rallentata: tale prolungamento dell'emissione riduce, per il paziente, la necessità del rapido coordinamento tra l'erogazione e l'inalazione del farmaco. Anche la percentuale di particelle che raggiunge le aree del polmone sensibili all'effetto farmacologico appare qui sensibilmente maggiore al confronto con altri sistemi di erogazione.

Olodaterolo è un nuovo β_2 -agonista con una durata d'azione tale da consentire una monosomministrazione giornaliera, un rapido inizio d'azione e un indice terapeutico più elevato se confrontato con gli altri β_2 agonisti attualmente disponibili. Nei pazienti con BPCO da moderata a severa che pure continuavano ad assumere la propria terapia abituale questa molecola, sia nella formulazione di 5 μg che in quella di 10 μg in monosomministrazione giornaliera, ha dimostrato di migliorare significativamente la funzionalità polmonare, rispetto al placebo, senza sostanziali differenze di effetti tra i due dosaggi e di essere nel complesso ben tollerata¹. Il farmaco viene erogato attraverso il sistema Respimat® che garantisce tutti i vantaggi sopra ricordati.

Nel caso dei pazienti con BPCO quando il medico giudichi insoddisfacente il risultato in termini di sintomatologia e/o funzionalità polmonare, va considerata la possibilità di aumentare la dose del singolo broncodilatatore, secondo quanto previsto dalla scheda tecnica del farmaco in uso, o eventualmente l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, con meccanismo d'azione differente^{2,3}.

In questo caso l'associazione di un LAMA + LABA ha dimostrato un effetto superiore rispetto alle singole mono-componenti assunte separatamente. Ci si è chiesti se in realtà l'azione di un LABA e di un LAMA assunti contemporaneamente sia esclusivamente additiva, oppure sinergica. È importante qui ricordare che, per tutti i farmaci, l'azione additiva non è semplicemente la somma degli effetti delle singole molecole, bensì una percentuale aggiuntiva di effetti, prevedibile con appositi modelli matematici. Quello sinergico è invece per definizione un effetto superiore rispetto a quello additivo. Il vantaggio clinicamente documentato dell'associazione LABA/LAMA potrebbe forse essere spiegato considerando gli effetti antinfiammatori sinergici dei broncodilatatori. Per queste considerazioni sono stati avviati studi che hanno valutato l'efficacia nei pazienti BPCO dell'associazione olodaterolo/tiotropio⁴. L'FDA (*Food and Drug Administration*) ha già approvato tale combinazione in monosomministrazione giornaliera per il trattamento di mantenimento a lungo termine in pazienti affetti da BPCO, inclusi la bronchite cronica e l'enfisema e analoga domanda di registrazione è stata presentata all'EMA, l'Agenzia Europea dei Medicinali.

Conclusioni

Nelle patologie respiratorie croniche, in particolare nella BPCO, la mancata aderenza al programma terapeutico pianificato dal medico costituisce il principale ostacolo al raggiungimento degli obiettivi di una buona gestione della malattia. Tra i fattori che contribuiscono alla scarsa aderenza vi sono le difficoltà nell'uso corretto dei *device* e i regimi di trattamento complicati o con frequenti somministrazioni, pertanto la loro semplificazione costituisce un elemento importante di miglioramento della compliance⁵. Per questo, oltre all'efficacia e alla tollerabilità, la lunga durata d'azione (24 ore preferibilmente) e la semplicità d'uso, sono importanti fattori cui il medico deve guardare nella scelta dei farmaci, singoli o in associazione, destinati al trattamento delle terapie croniche.

Bibliografia

- 1 Ferguson GT, Fležar M, Korn S, Korducki L, et al. *Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis*. *Adv Ther* 2015;32:523-36.
- 2 COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial*. *Chest* 1994;105:1411-9.
- 3 Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. *Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study*. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
- 4 Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. *Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy*. *Eur J Pharmacol* 2015;761:168-73.
- 5 Bender BG. *Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S554-9.

Damiano Parretti

Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

Collaborazione grafica a cura di Alessandra Medolla, SIMGiovani, Perugia

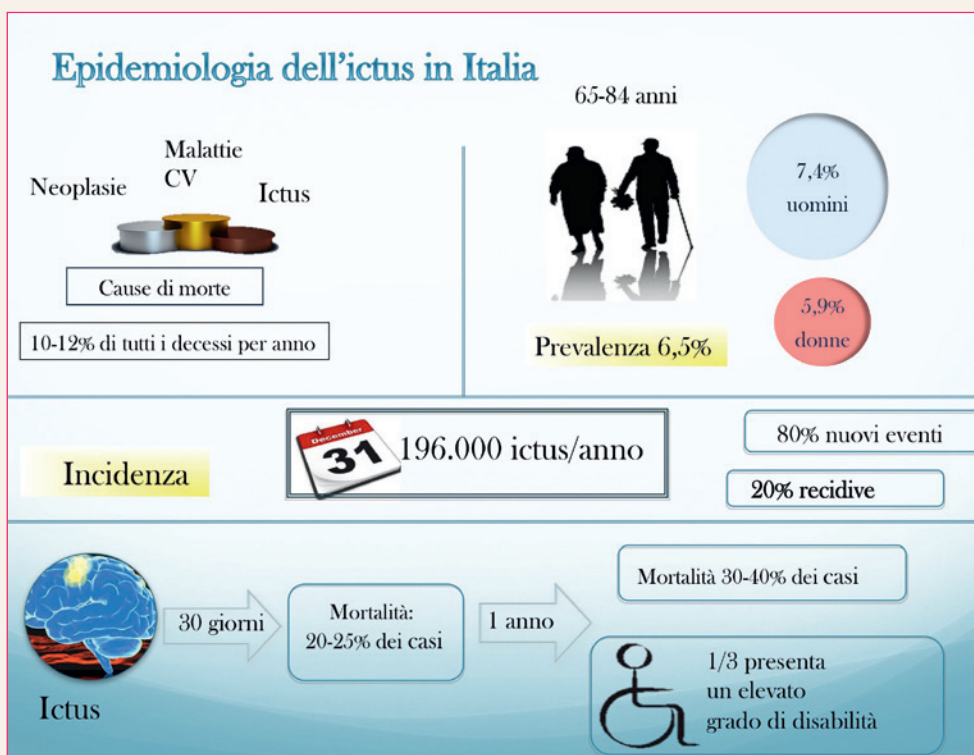
Accedi al video-abstract:

<http://www.progettoasco.it/ascoformazione/pillole-formative/>



Clopidogrel e stroke

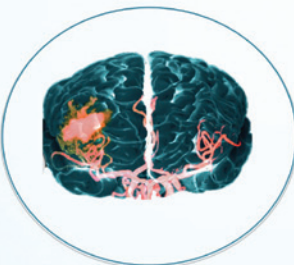
Con questa pillola formativa trattiamo dell'utilizzo di clopidogrel per la prevenzione secondaria nei pazienti con pregresso stroke.




Lo stroke rappresenta la terza causa di morte in Italia dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie e presenta una prevalenza di 6,5% nella popolazione da 65 a 84 anni, maggiore negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%). In Italia si verificano ogni anno circa 196.000 stroke; di questi l'80% circa è rappresentato da nuovi eventi, il 20% circa è rappresentato da recidive.

Lo stroke è gravato da alta mortalità, che entro i 30 giorni può raggiungere il 20-25% dei casi, mentre ad un anno è di circa il 30-40%. Nei casi non fatali, in un terzo dei soggetti residua un grave stato di disabilità.

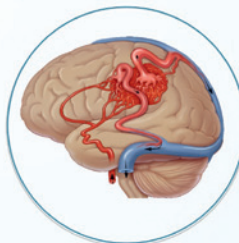
Ictus ischemico e ictus emorragico



Emorragia intraparenchimale
15-20%




Ictus ischemico 80%




Emorragia subaracnoidea 3%

SPREAD - Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion
Linee Guida Italiane di Prevenzione e Trattamento

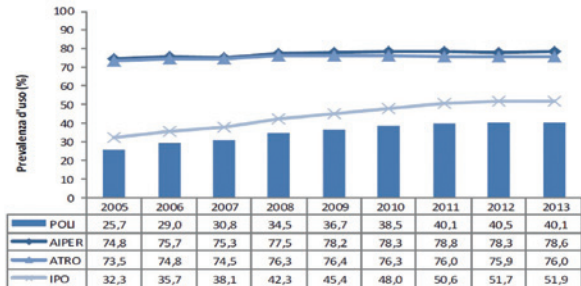


Lo stroke può essere causato da emorragia o ischemia: gli stroke emorragici sono determinati da un'emorragia intraparenchimale nel 15-20% dei casi e da un'emorragia subaracnoidea nel 3% dei casi. Gli stroke sono tuttavia ischemici nell'80% dei casi.



Health Search
Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Prevalenza d'uso % di farmaci cardiovascolari in soggetti con diagnosi di ictus: analisi per categorie terapeutiche (anni 2005-2013)



	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
POLI	25,7	29,0	30,8	34,5	36,7	38,5	40,1	40,5	40,1
AIPER	74,8	75,7	75,3	77,5	78,2	78,3	78,8	78,3	78,6
ATRO	73,5	74,8	74,5	76,3	76,4	76,3	76,0	75,9	76,0
IPO	32,3	35,7	38,1	42,3	45,4	48,0	50,6	51,7	51,9

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

La prevalenza d'uso dei farmaci antitrombotici in soggetti con diagnosi di ictus si attesta nei vari anni osservati tra il 70 e l'80%. Ciò significa che circa un quarto di questi soggetti non è in terapia antitrombotica

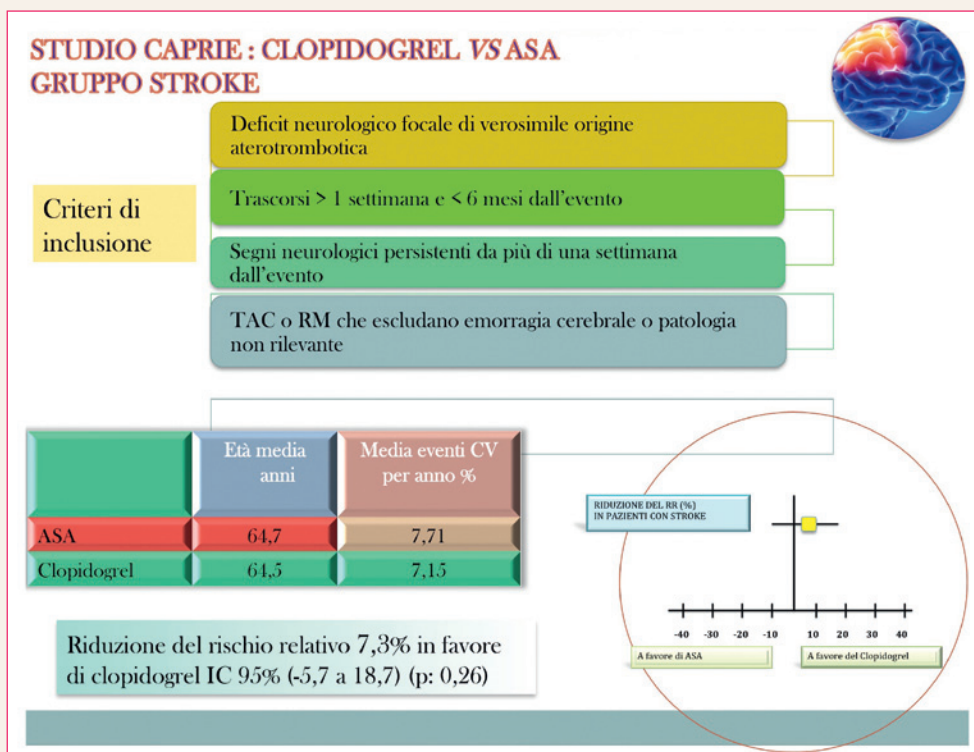
VIII rapporto Health Search - anni 2013-2014

Analizzando i dati Health Search per quanto riguarda la prevalenza d'uso dei farmaci antitrombotici in soggetti con diagnosi di stroke, vediamo come, nei vari anni osservati, una terapia antitrombotica sia stata somministrata mediamente nel 70-80% dei pazienti, quindi circa un quarto dei pazienti con pregresso stroke non assume terapia antitrombotica.

Misure di efficacia della terapia antitrombotica

Lo studio CAPRIE (*Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di clopidogrel 75 mg/die vs terapia di riferimento rappresentata da ASA 325 mg/die in 19.185 pazienti affetti da malattia ischemica sintomatica manifestatasi sotto forma di ictus ischemico, infarto miocardico o arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori. I risultati dello studio CAPRIE hanno permesso di concludere che clopidogrel ha ridotto, in misura statisticamente significativa, il rischio relativo di eventi ischemici quali ictus, infarto miocardico e morte per cause vascolari di 8,7% in confronto ad ASA (acido acetilsalicilico) in tutta la popolazione inclusa nello studio.

Rispetto all'ASA, la somministrazione di clopidogrel ha provocato un numero inferiore di casi di sanguinamento gastrointestinale e una tendenza alla comparsa di un minor numero di emorragie intracraniche.



Nell'analisi del sottogruppo dei pazienti con pregresso stroke, sono stati considerati come criteri di inclusione un deficit neurologico focale di verosimile natura aterotrombotica, segni neurologici persistenti da più di una settimana e da meno di 6 mesi e presenza di TAC o risonanza magnetica che escludano emorragia cerebrale o patologia non rilevante. L'età media dei due sottogruppi trattati con ASA o trattati con clopidogrel era sovrapponibile, rispettivamente 64,7 anni contro 64,5 anni, così come l'incidenza degli eventi per anno era per il gruppo ASA del 7,61% e per il gruppo con clopidogrel del 7,15%.

Si è registrata una riduzione di rischio relativo in favore del clopidogrel del 7,3%, pur senza raggiungere la significatività statistica.

PREVENZIONE SECONDARIA: TERAPIA FARMACOLOGICA A LUNGO TERMINE
RACCOMANDAZIONI DI SPREAD

SPREAD
Stroke Prevention and Education Resources Database
VII Edizione
Ictus cerebrale:
Linee guida italiane di prevenzione e trattamento

NEI TIA E NELL'ICTUS ISCHEMICO NON CARDIOEMBOLICO È INDICATO:

- Grado A** Trattamento antiaggregante per la prevenzione delle recidive
- Grado A** Trattamento antiaggregante con ASA 100-325 mg/die
- Grado A** Trattamento antiaggregante con clopidogrel 75 mg/die
- Grado A** Trattamento antiaggregante con ticlopidina 500 mg/die: profilo di sicurezza meno favorevole rispetto a clopidogrel. Richiede controllo emocromo ogni 2 settimane per i primi 3 mesi
- GPP** Nel caso si debba prescrivere una tienopiridina, secondo il gruppo SPREAD è indicato il clopidogrel

Volendo riassumere le evidenze in merito alla terapia anti-trombotica nei pazienti con pregresso stroke, nel TIA (attacco ischemico transitorio) e nello stroke ischemico non cardioembolico è indicato: trattamento antiaggregante per la prevenzione delle recidive; trattamento antiaggregante con ASA 100/325 mg al giorno; trattamento antiaggregante con clopidogrel 75 mg al giorno; trattamento antiaggregante con ticlopidina 500 mg al giorno in due somministrazioni considerando però il profilo di sicurezza meno favorevole rispetto a clopidogrel e la necessità di eseguire un emocromo ogni 2 settimane per i primi 3 mesi (nel caso si debba prescrivere una tienopiridina, secondo il gruppo SPREAD è indicato il clopidogrel).

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack

Stroke

American Heart Association | American Stroke Association

Raccomandazioni

- ASA (da 50 mg/die a 325 mg/die) in monoterapia (*Class I; Level of Evidence A*), la combinazione ASA 25 mg e dipiridamolo 200 mg/2 volte al dì (*Class I; Level of Evidence B*), e clopidogrel 75 mg in monoterapia (*Class IIa; Level of Evidence B*) sono tutte opzioni accettabili per una terapia iniziale. La scelta di un agente antiaggregante piastrinico dovrebbe essere individualizzata in base al profilo di rischio del paziente, dei costi, della tollerabilità e di altre caratteristiche cliniche.

Furie et al. Stroke 2011;42:227-76

Le raccomandazioni delle linee guida americane contemplano una serie di opzioni terapeutiche per una terapia iniziale dopo uno stroke, riportate nella figura. La terapia antiaggregante piastrinica è uno strumento fondamentale per la prevenzione secondaria dopo stroke ischemico o dopo TIA. Le principali linee guida nazionali e internazionali raccomandano ASA come farmaco di prima scelta, tuttavia una percentuale non trascurabile di questi pazienti non tollera ASA o mostra recidive di eventi cerebrovascolari nonostante la terapia con ASA. In questi casi, può essere giustificato l'impiego di clopidogrel 75 mg in monosomministrazione giornaliera. Clopidogrel è raccomandato, così come ASA, nel trattamento dei TIA e dell'ictus non cardioembolico come terapia con cui iniziare e continuare a lungo termine la prevenzione secondaria.

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

La gestione dell'ipercolesterolemia nel paziente ad alto rischio cardiovascolare

Nuove prospettive terapeutiche alla luce dei risultati dello studio IMPROVE IT

Colesterolo e rischio cardiovascolare: dalle evidenze scientifiche agli obiettivi terapeutici

I grandi studi epidemiologici, condotti a partire dagli anni '60 del secolo scorso (*Seven Countries Study, Framingham Heart Study, MRFIT*), hanno chiaramente documentato l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di colesterolo plasmatico e l'incidenza di manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare (CV) aterosclerotica. Le evidenze clinico-epidemiologiche, considerate nel loro insieme, indicano la presenza di un rapporto quasi lineare tra morbilità CV e colesterolemia. Il numero di eventi CV avversi cresce, infatti, in modo progressivo con l'aumento dei valori del colesterolo plasmatico. Nello studio MRFIT, ad esempio, a ogni incremento di 20 mg del valore di colesterolemia totale corrisponde un incremento di circa 2 decessi per cardiopatia ischemica/1000 abitanti in un periodo di osservazione di 6 anni¹.

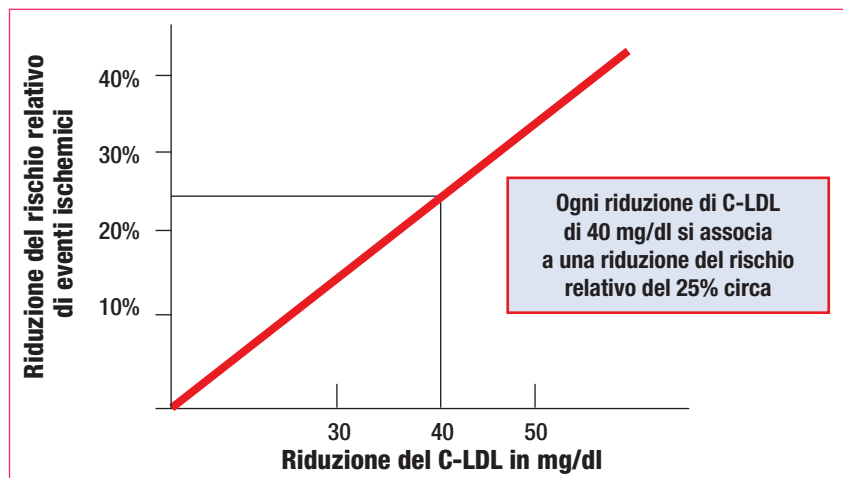
I più recenti grandi studi di intervento farmacologico con statine, portati a termine nell'arco degli ultimi 25 anni, hanno confermato le evidenze osservative sopra riportate². Come noto, le statine sono farmaci registrati per il trattamento delle dislipidemie e producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e della sua frazione LDL, che riveste un ruolo fondamentale nella progressione della placca aterosclerotica. Tale modifi-

cazione dell'assetto lipidico viene ottenuta mediante l'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo. L'introduzione di questi agenti farmacologici nella pratica clinica ha sostanzialmente rivoluzionato l'approccio al paziente con elevato rischio CV, tanto in prevenzione primaria, che secondaria. In effetti, in tutti gli studi clinici, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si associa a una significativa riduzione della morbilità CV². Nel dettaglio, a ogni riduzione del colesterolo-LDL (C-LDL) di circa 40 mg/dl corrisponde una riduzione del rischio relativo di eventi CV di natura ischemica di circa il

25% (Fig. 1). Gli stessi grandi studi clinici hanno anche consentito di definire i livelli ottimali di C-LDL, che dovrebbero essere raggiunti nei singoli pazienti, al fine di ridurre in modo clinicamente rilevante gli eventi CV avversi. Nei pazienti con rischio CV molto elevato, infatti, come in caso di pregresso infarto miocardico, i valori di C-LDL devono essere ridotti al di sotto dei 70 mg/dl. Questo obiettivo terapeutico è raccomandato, tanto nelle linee guida di prevenzione CV della Società Europea di Cardiologia³, che nelle più recenti indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Fig. 2). Anche l'ultima versione della Nota 13 AIFA, pubblicata nel marzo del 2013, infatti, raccomanda il rag-

FIGURA 1.

Correlazione tra riduzione dei livelli di C-LDL e riduzione rischio relativo di eventi CV di natura ischemica (da CTT Collaboration, 2010, mod.)².



giungimento e il mantenimento di valori di C-LDL inferiori a 70 mg/dl nei soggetti con rischio CV molto elevato e almeno inferiori a 100 mg/dl nei soggetti con rischio elevato⁴. La Nota 13 AIFA indica, inoltre, che, al fine di mantenere la necessaria appropriatezza terapeutica, senza disperdere inutilmente preziose risorse del Servizio Sanitario Nazionale, l'intervento farmacologico ipolipemizzante deve raggiungere gli obiettivi lipidici previsti e mantenerli nel tempo. Solo in questo modo si potranno effettivamente ridurre gli eventi CV avversi nelle popolazioni a maggiore rischio.

Oltre le statine per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici: il potenziale terapeutico di ezetimibe

Alla luce di quanto sinteticamente riportato, appare chiaro come la riduzione del C-LDL

rappresenti una priorità fondamentale nella gestione dei pazienti con rischio CV elevato e molto elevato. Gli obiettivi lipidici indicati nelle linee guida e nella Nota 13 AIFA devono, quindi, essere raggiunti e mantenuti nel tempo. Le sole statine, tuttavia, non sono sempre sufficienti. Questi farmaci, infatti, non consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in tutti i pazienti, soprattutto quando è necessario scendere al di sotto dei 70 mg/dl di C-LDL. Come noto, inoltre, il ricorso a dosi elevate di statine può determinare la comparsa di rilevanti effetti collaterali e significative reazioni avverse. Fortunatamente, negli ultimi anni si è resa disponibile un'interessante molecola, diversa dalle statine, efficace nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL: ezetimibe. Questo farmaco è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidiononi. Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino,

dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina trans-membrana: la NPC1L1. Ezetimibe interagisce, infatti, con questa proteina, inibendone la capacità di trasporto del colesterolo. La riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo, prodotta da ezetimibe promuove, a sua volta, un consistente incremento della sintesi epatica di colesterolo, per un meccanismo di tipo compensatorio. La combinazione di una statina, che inibisce la sintesi epatica di colesterolo, con ezetimibe determina un'interessante sinergia terapeutica, producendo la cosiddetta "doppia inibizione di produzione e assorbimento del colesterolo"⁵. In effetti, quando utilizzata da sola, ezetimibe riduce il C-LDL del 15-22%. L'associazione con una statina determina, invece, un effetto di particolare rilievo, favorendo un'ulteriore riduzione dei valori di C-LDL di circa il 15-20%, rispetto al risultato inizialmente raggiunto con la sola statina⁶.

FIGURA 2.

Categorie di rischio nella Nota 13 AIFA e nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia (LG ESC) in diverse tipologie cliniche di pazienti e relativi obiettivi terapeutici.

Tipologia clinica	Livello di rischio Nota 13	Obiettivo terapeutico C-LDL Nota 13	Livello di rischio LG ESC	Obiettivo terapeutico C-LDL LG ESC
Diabete mellito Tipo 2 e tipo 1 con fattori di rischio o danno d'organo	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Diabete mellito Tipo 2 e tipo 1 senza fattori di rischio o danno d'organo	Alto	< 100 mg/dl	Alto	< 100 mg/dl
Cardiopatía ischemica Pregresso infarto, pregresso by-pass aorto-coronarico, pregressa PTCA	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Pregresso ictus cerebrali, pregresso TIA	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Arteriopatía obliterante periferica, aneurisma aorta	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Malattia renale cronica severa (eGFR < 30 ml/min)	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Malattia renale cronica moderata (eGFR < 60 ml/min)	Alto	< 100 mg/dl	Alto	< 100 mg/dl

L'evidenza scientifica che mancava: lo studio IMPROVE-IT

Nonostante il potenziale favorevole effetto di ezetimibe sui valori del C-LDL, mancava, tuttavia, ancora un tassello al complesso mosaico della prevenzione CV. Fino a oggi, in effetti, solo le statine avevano dimostrato un impatto positivo sulla prognosi clinica dei pazienti a rischio di eventi CV avversi. Nessuno studio, infatti, aveva ancora confermato che ridurre i livelli di C-LDL con un agente farmacologico diverso dalle statine potesse determinare una riduzione del rischio CV. Questa lacuna è stata definitivamente colmata, almeno per ezetimibe, dallo studio IMPROVE-IT⁷.

Lo studio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) rappresenta il primo grande studio ad aver valutato l'efficacia dell'associazione di ezetimibe (10 mg/die) e simvastatina (40 mg/die) in pazienti con recente sindrome coronarica acuta (SCA). La terapia di associazione è stata confrontata, in doppio cieco, con la sola simvastatina (40 mg/die). Nel complesso, si può dire che lo studio aveva diverse finalità:

- verificare se un'ulteriore riduzione del C-LDL con un farmaco diverso dalle statine potesse portare a una contestuale riduzione degli eventi CV in pazienti con rischio molto elevato, in quanto recentemente colpiti da SCA;
- valutare la fondatezza dell'assioma *the lower, the better*, ossia, che quanto maggiore è la riduzione del C-LDL, tanto migliore sarà la prognosi clinica;
- definire se ezetimibe potesse essere considerato un farmaco sicuro e privo di significativi rischi di impiego.

Lo studio ha arruolato un numero molto rilevante di pazienti con recente SCA, pari a 18.144, in oltre 1000 centri ospedalieri di 39 diversi paesi. I pazienti sono stati inclusi nello studio entro 10 giorni dal ricovero per un evento coronarico acuto e presentavano livelli di C-LDL inferiori a 125 mg/dl. In tal modo, nel rispetto dei dettami etici, la terapia prescritta nel gruppo di controllo (simvastatina 40 mg/die) avrebbe comunque consentito il raggiungimento degli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee

guida. Lo studio si è caratterizzato per un lungo periodo di follow-up, durato mediamente più di 6 anni. L'endpoint primario, di tipo composito, era costituito dall'insieme di mortalità CV, infarto miocardico non-fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica e ictus non-fatale.

Come atteso, nel corso del follow-up, i pazienti trattati con l'associazione di ezetimibe e statina hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli di C-LDL rispetto a quelli trattati con sola simvastatina. Nei pazienti in trattamento con sola statina il C-LDL era mediamente pari a 69,5 mg/dl, mentre i pazienti trattati con l'associazione ezetimibe-simvastatina mostravano, in media, un C-LDL di 53,7 mg/dl. A tale significativa riduzione del C-LDL è corrisposta una minore incidenza di eventi CV avversi nel corso del follow-up. Nel gruppo trattato con l'associazione ezetimibe-simvastatina, infatti, si è rilevata una riduzione del 6,4% del rischio di eventi CV, con una riduzione del rischio di infarto del 13% e di ictus ischemico del 21% (Tab. I). Pertanto, il numero di pazienti che sarebbe necessario trattare per sette anni con l'associazione ezetimibe-simvastatina, invece della sola statina, per evitare un evento avverso è risultato pari a 50 (NNT = 50).

Nel corso dello studio, infine, non sono stati rilevati segni di tossicità epatica (aumento

delle transaminasi) o muscolare (rabbdomiolisi, elevazione delle CPK o miopatia), né un maggior numero di tumori nei soggetti trattati con ezetimibe rispetto al gruppo di controllo. Ezetimibe presenta, pertanto, un profilo di sicurezza comparabile con quello del placebo.

Strategie di intervento nella pratica clinica alla luce dei risultati dello studio IMPROVE-IT

Il paziente con rischio CV elevato o molto elevato richiede un intervento ipolipemizzante personalizzato, che tenga conto del rapporto rischio/beneficio dei singoli agenti farmacologici. Gli obiettivi lipidici da raggiungere e mantenere nel tempo sono chiaramente delineati nelle linee guida e nelle indicazioni della Nota 13 AIFA:

1. C-LDL <70 mg/dl per i soggetti a rischio molto alto, ossia pazienti affetti da cardiopatia ischemica in tutte le sue forme, pregresso ictus o TIA, arteriopatia obliterante, diabete mellito con danno d'organo e insufficienza renale cronica di grado severo;
2. C-LDL <100 mg/dl per i soggetti ad alto rischio, ossia pazienti affetti da diabete mellito senza danno d'organo,

TABELLA I.

Endpoint primario ed endpoint secondari nello studio IMPROVE-IT (incidenza di eventi a 7 anni).

	Simvastatina 9077 pazienti	Ezetimibe- simvastatina 9067 pazienti	Rischio relativo	P
Endpoint primario*	34,7%	32,7%	0,94	0,016
Mortalità totale	15,3%	15,4%	0,99	0,782
Infarto miocardico	14,8%	13,1%	0,87	0,002
Ictus	4,8%	4,2%	0,86	0,052
Ictus ischemico	4,1%	3,4%	0,79	0,008
Angina instabile	1,9%	2,1%	1,06	0,618
Rivascolarizzazione coronarica	23,4%	21,8%	0,95	0,107
Mortalità CV/infarto miocardico/ictus	22,2%	20,4%	0,90	0,003

* Mortalità CV, infarto miocardico non-fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica e ictus non-fatale.

insufficienza renale cronica di grado moderato, o fattori di rischio multipli.

Nella pratica clinica il medico deve tenere conto di tutti gli elementi che possono causare la comparsa di effetti collaterali e reazioni avverse, ricordando che la gran parte degli eventi indesiderati si verifica in caso di impiego di dosi elevate di statine, ovvero in soggetti predisposti, come, ad esempio, pazienti con ipotiroidismo, insufficienza renale cronica o carenza di vitamina D.

I risultati dello studio IMPROVE-IT aprono nuovi e favorevoli scenari per la gestione della ipercolesterolemia nei soggetti con rischio CV alto o molto alto. Lo studio IMPROVE-IT ha, infatti, raggiunto tutti i suoi obiettivi, dimostrando che:

- ridurre il C-LDL con ezetimibe, un farmaco diverso da una statina, produce un miglioramento della prognosi clinica in pazienti con rischio CV molto elevato;
- ezetimibe è un farmaco sicuro, privo di qualsiasi rischio di tossicità, che può essere efficacemente combinato con una statina.

Ezetimibe si presta, quindi, all'implementazione di nuove ed efficaci strategie di prevenzione CV, soprattutto nei pazienti con rischio elevato e molto elevato. Questo farmaco è, infatti, impiegabile in diverse evenienze cliniche, nel rispetto delle indicazioni della Nota 13 AIFA:

- in monoterapia nei pazienti che non tollerano le statine. Si ritiene, infatti, che oltre il 15% del totale dei pazienti a rischio CV alto o molto alto possa sviluppare un'intolleranza alle statine, soprattutto quando coesista una condizione di insufficienza renale, che aumenta il rischio di effetti collaterali;

- in combinazione pre-costituita o estemporanea con statine per consentire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida. L'associazione consente di ottimizzare la dose di statina nel singolo paziente, riducendo, ancora una volta, il rischio di effetti collaterali e reazioni avverse.

In definitiva, come già detto, il raggiungimento della soglia critica dei 70 mg/dl di C-LDL nei pazienti con rischio molto elevato risulta in genere particolarmente impegnativo. Pertanto, l'associazione di ezetimibe con dosi più contenute di statine può consentire l'effettivo raggiungimento dell'obiettivo terapeutico evitando, tuttavia, il rischio di reazioni avverse potenzialmente associate alle dosi più elevate di statina.

Il ruolo di ezetimibe è riconosciuto anche nelle indicazioni dell'AIFA, contenute nella Nota 13 del 2013. L'AIFA riconosce, infatti, la possibilità di associare ezetimibe a una statina nei pazienti a rischio elevato e molto elevato, con la finalità di raggiungere gli obiettivi lipidici raccomandati.

Si deve, infine, sottolineare che un ulteriore supporto a questo indirizzo di trattamento per i pazienti ad alto rischio CV giunge dalle recentissime linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione clinica delle Sindromi Coronariche Acute⁸. Questo documento, infatti, presentato in occasione del Congresso Europeo di Cardiologia, tenutosi a Londra dal 29 agosto al 2 settembre scorsi, sottolinea e sostiene il ruolo dell'ezetimibe nel favorire il raggiungimento degli obiettivi lipidici raccomandati. Il medico è quindi invitato dalla Società Europea di Cardiologia (raccomandazione di classe II con livello di evidenza B) a prendere sempre

in considerazione la prescrizione di ezetimibe quando il C-LDL rimane superiore alla soglia del 70 mg/dl, nonostante un'adeguata terapia con statine.

Bibliografia

- 1 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986;256:2823-8.
- 2 *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet 2010;376:1670-81.
- 3 *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. Eur Heart J 2012;33:1635-70.
- 4 Agenzia Italiana del Farmaco. *Determinazione del 26 marzo 2013*. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 14 novembre 2012.
- 5 Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. *Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe*. Curr Med Res Opin 2006;22:511-28.
- 6 Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. *Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial*. Circulation 2003;107:2409-15.
- 7 IMPROVE-IT Investigators. *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes*. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
- 8 *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J 2015 Aug 29.pii:ehv320. [Epub ahead of print].

Messaggi chiave

1. Ezetimibe è il primo farmaco diverso da una statina che si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio CV, migliorando la prognosi in pazienti con recente infarto miocardico
2. L'uso di ezetimibe consente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida e dalla Nota 13 AIFA in pazienti a rischio CV elevato e molto elevato
3. Ezetimibe è un farmaco sicuro, privo di significativi effetti collaterali e reazioni avverse

Damiano Parretti

Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

La gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia

Alto Rischio CV

Nell'affrontare il tema della gestione del paziente a rischio cardiovascolare elevato e molto elevato in medicina generale occorre fare alcune considerazioni preliminari. Deve essere innanzitutto ben inquadrato il contesto clinico e assistenziale nel quale si trova il paziente. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di soggetti in politerapia con comorbidità. I principali problemi che si pongono sono rappresentati dalla necessità di monitoraggio clinico trasversale a tutte le patologie presenti, di scelta e di gestione dei trattamenti farmacologici, con particolare riguardo alla loro efficacia ma anche alle reazioni avverse, alle interferenze tra farmaci e all'aderenza terapeutica. Devono essere identificati gli obiettivi da raggiungere in considerazione delle molteplici variabili cliniche, anagrafiche, culturali, motivazionali che ogni soggetto presenta. A fronte di questa complessità gestionale e di una forte variabilità interindividuale legata alle condizioni sopra riportate, dobbiamo valutare di volta in volta, in base a quale paziente abbiamo di fronte, se tendere a target ideali o solo a target "raggiungibili" nella vita reale. Come muoverci quindi nella scelta dei farmaci e nella gestione complessa delle strategie terapeutiche (politerapie, dosaggi, interferenze, counselling motivazionali)? La risposta è a nostro parere (SIMG) nel trovare un giusto equilibrio tra linee guida/EBM, norme regolatorie riconducibili alle note AIFA, e buona pratica clinica, cioè *medicina orientata sul paziente*.

Acquisite queste considerazioni e tornando ai pazienti a rischio cardiovascolare elevato e, soprattutto, a rischio molto elevato, dobbiamo valutare se e come i dati derivati da importanti trial clinici possano essere considerati riproducibili nella gestione clinica quotidiana, e nello specifico, se e come un importante studio come IMPROVE-IT possa essere un riferimento per le decisioni terapeutiche, e se si possano ottenere risultati simili per end point su pazienti trattati a casa, nella vita reale. Non possiamo che ripartire dal confronto tra le popolazioni dei trials e la popolazione di pazienti che incontriamo tutti i giorni nella pratica professionale quotidiana. Gli studi clinici esprimono dati valutati su un numero limitato di pazienti (anche se ci riferiamo a migliaia di pazienti arruolati, parliamo necessariamente di un numero limitato), seguiti per un tempo altrettanto limitato; i pazienti sono selezionati con criteri di inclusione ed esclusione, e la compliance dei pazienti (selezionati) e dei medici (ricercatori) è di alto livello. Nella pratica professionale quotidiana abbiamo un numero illimitato di pazienti, non selezionati, che sono sottoposti a trattamenti longitudinali senza limiti temporali, portatori di patologie multiple e spesso in politerapia, con compliance variabile. Parliamo quindi, come del resto noto, di mondi e realtà molto diversi, con modelli e risultati difficilmente sovrapponibili. Come medici di medicina generale, da una parte abbiamo dati che evidenziano

come livelli di LDL-colesterolo molto bassi si correlino a significative riduzioni di eventi CV, dall'altra abbiamo la consapevolezza della grande difficoltà di far raggiungere questi livelli di LDL-colesterolo alla maggior parte dei nostri pazienti, per i molteplici motivi descritti sopra. Quanti target dobbiamo perseguire in un paziente complesso, reale, a elevato rischio cardiovascolare? Ci dobbiamo occupare dei target di LDL-colesterolo, dei target di pressione arteriosa e di emoglobina glicata nei diabetici. C'è un target più importante degli altri? Ricercare il raggiungimento dei target è comunque solo una parte della gestione del nostro paziente a rischio cardiovascolare elevato: la verifica sugli stili di vita è importantissima, e per tornare alla terapia farmacologica è fondamentale monitorare la terapia antiaggregante e/o anticoagulante, la terapia inotropica, antiaritmica, diuretica. Guardando allora il paziente dall'ottica della gestione della complessità, la cura di un aspetto o il raggiungimento di un target è solo la parte di un insieme, è la componente di un percorso ma non è il centro del percorso. Quale può essere allora il senso e l'utilità di IMPROVE-IT, e di altri trial, nel setting della medicina generale? La risposta è di tipo gestionale prima ancora che scientifica. Un'utilità è mostrata dalla conferma del dato già assunto che, se nell'ambito della gestione globale di un paziente a rischio cardiovascolare molto elevato (per esempio un paziente con recente evento

di sindrome coronarica acuta), riusciamo a ridurre in modo considerevole il valore di LDL-colesterolo, determineremo un beneficio aggiuntivo nell'obiettivo primario di ridurre l'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Nello specifico dello studio IMPROVE-IT, l'associazione simvastatina con ezetimibe si è dimostrata di grande efficacia nel ridurre i valori di LDL-colesterolo, efficacia chiaramente maggiore rispetto a quella della sola simvastatina. Tra i due bracci si è registrata poi una conseguente riduzione di eventi cardiovascolari, a vantaggio dei pazienti trattati con l'associazione dei due farmaci: tralasciando di richiamare e commentare complesse valutazioni di significatività statistica, riporto solo il dato nei riguardi dell'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale, ricovero per angina instabile, rivascola-

rizzazione coronarica e ictus non-fatale) a 7 anni espresso da hazard ratio 0,936; intervallo di confidenza 95% 0,89-0,99; $p = 0,016$; per estrema semplicità, nel gruppo trattato con simvastatina + ezetimibe si è registrata una riduzione di eventi riferiti all'endpoint primario di circa il 6% rispetto al gruppo trattato con simvastatina. Possiamo poi estrapolare da questi dati altre considerazioni che vanno al di là del setting dello studio IMPROVE-IT e che si possono traslare ai soggetti che devono essere trattati per un'ipercolesterolemia:

- nel caso di un paziente in trattamento con statine, che non abbia raggiunto il target che ci siamo prefissati, consideriamo che se raddoppiamo il dosaggio della statina in uso possiamo ottenere un ulteriore decremento del LDL-colesterolo di circa il 6%, mentre se associamo alla statina già in terapia

mantenuta allo stesso dosaggio giornaliero, 10 mg al dì di ezetimibe, possiamo ottenere un decremento percentualmente maggiore (almeno il 15%), con migliore possibilità di raggiungere o avvicinarsi al target;

- nel caso di un paziente che presenti effetti secondari severi o tossicità da statine, la prescrizione di 10 mg al dì di ezetimibe può rappresentare un'alternativa di trattamento, certamente meno efficace rispetto a tutte le statine, ma priva degli effetti secondari propri di queste ultime; in queste circostanze sarà più difficile restare nel target o vicini al target, ma di volta in volta andranno valutati il rapporto rischio-beneficio, la qualità di vita del paziente e le sue aspettative, la sua complessità clinica e gestionale, l'aderenza attesa e il beneficio ottenibile.

Fabio Lucio Albini¹, Mario Facchini²

¹ Responsabile Ambulatorio dedicato all'ipertensione e al Rischio Cardiovascolare, Docente e Tutor al Corso triennale di formazione in Medicina Generale Monza, Ideatore e Coordinatore di www.misuriamo.com;

² Direttore UO di Cardiologia Riabilitativa, Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Aritmologo ed Elettrofisiologo, Docente della Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Università di Milano Bicocca

Automisurazione pressoria domiciliare

Utilità e limiti dei misuratori automatici alla luce delle evidenze scientifiche

Background

La maggior causa di morte, morbilità e invalidità permanente in Italia è rappresentata dalle malattie cardiocerebrovascolari (CV). L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore modificabile di rischio, correlato direttamente agli eventi CV: sia come prevalenza statistica, sia come potenza di relazione causa-effetto. Analizzando la sola popolazione ufficiale italiana di ipertesi già diagnosticati, la situazione è purtroppo sconcertante: appena il 50% di questi riceve una terapia farmacologica. Di quelli in terapia, soltanto una modesta percentuale raggiunge il target pressorio < 140/90 (Office-BP): a seconda degli studi, dei metodi e delle coorti osservate, i numeri variano dal 18,4% fino a un massimo del 37%¹. Questo è ben spiegato (analizzando il vasto DB della regione Lombardia) dalle basse percentuali di compliance terapeutica (50% non aderenza e 65% non persistenza) associate a un'elevata inerzia medica a variare le terapie (67%)². Pertanto tutto ciò che favorisce la compliance del paziente (aderenza + persistenza) e che contrasta l'inerzia medica, tenderebbe a generare un miglior controllo pressorio e conseguentemente una riduzione del rischio CV. Non a caso la Società Italiana dell'ipertensione Arteriosa (SIIA) ha implementato l'ambizioso progetto "obiettivo 70% a target entro il 2015" per favorire una decisa inversione di tendenza nel controllo pressorio: i cardi-

ni operativi sono incentrati sul miglior uso delle sinergie di combinazione di differenti principi attivi e sull'incremento nell'utilizzo dell'automisurazione domiciliare supervisionata dal medico (*Home Blood Pressure Monitoring*, HBPM).

In Italia è molto diffuso l'utilizzo di misuratori di pressione automatici (MPA) per la rilevazione della pressione arteriosa domiciliare. Gli elementi alla base di questa continua diffusione sono conosciuti:

- il comune buonsenso percepisce la periodica misurazione pressoria come importante per il mantenimento di un buono stato di salute;
- gli ipertesi sono molto numerosi nella popolazione generale italiana: prevalenza 48% (da 35 a 74 anni) e 80% (oltre 75 anni);
- gli sfigmomanometri a mercurio sono banditi e quelli aneroidi, di per sé inadatti all'utilizzo non sanitario (domestico), si "scalibrano" facilmente;
- sono reperibili sul mercato MPA oscillometrici affidabili e semplici da utilizzare (grazie alla continua evoluzione tecnologica), nonché rigorosamente validati. Di conseguenza gli MPA sono posseduti da moltissimi individui e sono già presenti nella maggioranza delle case in cui vive una persona ipertesa o anziana, anche se purtroppo si tratta spesso di apparecchi obsoleti, non validati o scorrettamente utilizzati.

MPA e HBPM alla luce delle evidenze scientifiche

Utilità della HBPM rilevata con MPA

La HBPM, quando utilizzata sistematicamente e nei giusti modi, presenta numerosi vantaggi gestionali e clinici:

- 1) supera parecchie delle limitazioni della pressione rilevata dal medico nel suo studio (Office-BP), come, ad esempio, nei casi di ipertensione da camice bianco o di ipertensione mascherata;
- 2) correla meglio col danno d'organo e col rischio assoluto di eventi CV³;
- 3) è più semplice e meno costosa rispetto al monitoraggio pressorio 24 ore (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, ABPM, 24h);
- 4) permette una valutazione del "carico pressorio" sul lungo periodo e della variabilità pressoria nel medio periodo;
- 5) offre al medico una valutazione protratta nel tempo dell'efficacia terapeutica e dell'eventuale necessità di periodici aggiustamenti;
- 6) favorisce aderenza/persistenza del paziente e stimola il medico a non permanere nell'inerzia terapeutica.

Limiti della HBPM rilevata con MPA

L'utilizzo domiciliare di MPA senza educazione e supervisione sanitaria è inficiato da importanti criticità che ne limitano l'efficacia. Non a caso la **Società Europea**

dell'ipertensione Arteriosa (ESH) raccomanda nelle sue linee guida: "la procedura per l'automisurazione pressoria dovrebbe essere adeguatamente spiegata al paziente, e seguita da un breve ma appropriato training con supervisione sanitaria". "L'interpretazione dei risultati ricavati dalle auto misurazioni dovrebbe essere sempre sotto stretto controllo medico"⁴.

- 1) **strumenti posseduti spesso non raccomandabili**: non validati, vetusti (aneroidi con fonendoscopio fissato al bracciale), "scalibrati", cuffie inadeguate o rovinate. Su 300 pazienti che avevano portato i loro device ai medici perché li controllassero accuratamente (in occasione dell'inserimento nella piattaforma online "misuriamo"), ben il 61% possedeva apparecchi che ricadevano nella succitata casistica;
- 2) **pazienti che tendono ad autogestire la terapia** al variare dei valori pressori e a riferirsi ad altro (vicino di casa, familiare, internet) tranne che al curante per la valutazione dei risultati;
- 3) **non trascurabile presenza di differenza pressoria importante** (> 8 mmHg di sistolica) **fra braccio dx e sx** (Inter Arm Difference, IAD; prevalenza 15% adulti e 25% anziani): fonte di errori di sottostima quando le misure siano rilevate al braccio non prevalente. È necessario ricercare in ogni iperteso l'eventuale presenza di IAD;
- 4) **se la cuffia tradizionale non è ben posizionata** con la zona "rilevatrice" di fronte all'arteria brachiale si possono avere misurazioni pressorie errate (sovrastima);
- 5) altro punto dolente in HBPM è la **trascrizione dei risultati da MPA** ad altri supporti: omissioni o fogli scritti con disordine. Migliorabile con la compilazione di appropriati e precisi prestampati (preparati dai centri ipertensione e distribuiti dai medici) o meglio ancora con la teletrasmissione ad appositi sistemi online di ricezione e storage delle misurazioni;
- 6) un ultimo ma non trascurabile limite nell'utilizzo di MPA oscillometrici per la HBP è costituito dalla **scarsa precisione nella rilevazione pressoria**

TABELLA 1.

Principali aritmie che ostacolano la misurazione corretta di pressione arteriosa e FC anche utilizzando moderni apparecchi oscillometrici (accensione della spia di segnalazione per "battito cardiaco irregolare").

•	FA e flutter atriale
•	Blocco AV II grado (sia Mobitz 1 sia 2) e BAV III grado
•	Blocchi seno-atriali
•	Malattia del nodo del seno (sindrome bradicardia/tachicardia)
•	Extrasistolie atriali
•	Extrasistolie ventricolari, specie se frequenti o a cadenza ripetitiva (bigeminismi, trigeminismi, ecc.)

e di frequenza cardiaca (FC) nei pazienti che presentano fibrillazione atriale (FA) o altre alterazioni significative del ritmo (Tab. I).

Data l'importanza e l'attualità di questo argomento apriamo qui una doverosa parentesi di approfondimento.

MPA oscillometrici e aritmie

Rilevazione della FC

I MPA permettono un'attendibile rilevazione della FC a condizione che il ritmo cardiaco sia sufficientemente regolare. Va infatti sottolineato che il metodo oscillometrico su cui si basa la misurazione della FC può sottostimarla in presenza di intervalli battito-battito RR irregolari.

Le informazioni desunte dalla misurazione oscillometrica della FC possono essere clinicamente rilevanti. Una frequenza misurata a riposo stabilmente elevata è fattore predittivo indipendente di mortalità: anche in soggetti apparentemente sani, il rischio di morte improvvisa aumenta progressivamente con l'aumentare della FC a riposo⁵. La comparsa episodica di una FC elevata, laddove sia solitamente normale o bassa, può essere di per sé indicativa della insorgenza di una tachiaritmia (fibrillazione o flutter atriale). Una FC molto bassa può fornire al medico informazioni importanti, quali la presenza di un'aritmia extrasisto-

lica frequente (in presenza di bigeminismo ventricolare infatti la FC rilevata con metodo oscillometrico può essere la metà della FC reale). Inoltre, una FC troppo bassa potrebbe essere indicativa di bradicardia sinusale indotta dal sovradosaggio di alcuni farmaci per il controllo pressorio (beta-bloccanti), oppure dello sviluppo di blocchi atrio-ventricolari di grado avanzato o di malattia del nodo del seno, soprattutto in ipertesi anziani.

Utilizzo di MPA in presenza di aritmia

La presenza di aritmia determina due significative limitazioni all'uso di MPA oscillometrici: 1) riduzione della accuratezza delle misurazioni di PA e 2) riduzione della accuratezza della misurazione della FC.

Riduzione dell'accuratezza delle misurazioni di pressione arteriosa durante aritmia

Nella FA, poiché la gittata cardiaca è variabile da battito a battito (a causa dell'irregolarità degli intervalli R-R), ci sarà un'onda sfigmica variabile. Questo comporta la necessità di 2-3 misurazioni a distanza di un minuto l'una dall'altra: ma anche la media di più misurazioni consecutive può non garantire la sovrapposibilità di tali valori medi con quelli effettivi (intra-arteriosi).

Non esiste al momento nessun protocollo validato per la misurazione della pressione arteriosa (PA) nei pazienti con FA persistente. Nonostante questo, l'utilizzo degli MPA non viene scoraggiato, anche per la mancanza di alternativi metodi di misurazione.

Riduzione della accuratezza nella misurazione della FC

Il metodo oscillometrico in corso di aritmia può determinare una sottostima della FC stessa a causa della marcata riduzione dell'onda sfigmica su intervalli RR brevi dopo un RR normale o lungo (battiti extrasistolici, bigeminismo, spesso rilevato come bradicardia, FA, blocchi AV di II grado con irregolarità secondaria a periodo di Wenckebach). È consigliabile in queste circostanze l'attenta rilevazione da parte del medico della FC al polso per

almeno 30 secondi, meglio, l'auscultazione cardiaca della FC centrale mediante soprattutto in caso di FA.

Rilevazione di battito cardiaco irregolare (BCI)

Alcuni moderni MPA sono dotati di rilevazione di irregolarità del battito cardiaco e possono segnalare, nel corso della misurazione oscillometrica della PA, la presenza di una concomitante aritmia (non necessariamente severa). La decisione se intraprendere (e con quale tempistica) successive indagini diagnostiche implica sempre una valutazione da parte del medico. È importante però che il paziente segnali la comparsa ripetuta di battito irregolare (soprattutto se accompagnata da palpitazione) in modo che il medico possa procedere a ulteriori indagini per arrivare a una diagnosi certificata di aritmia. La FA è l'aritmia a maggiore prevalenza nel soggetto iperteso di età > 65 anni, ed è caratterizzata da marcata irregolarità del battito e da elevato rischio trombo-embolico. In soggetti ipertesi il rischio di sviluppare FA è di circa 1,8 volte più elevato dei normotesi, e di circa 3 volte più elevato in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra³. In soggetti con FA la presenza di concomitante ipertensione aumenta il rischio trombo-embolico; la presenza concomitante di ipertensione ed età > 65 anni, senza altri fattori di rischio, pone già indicazione a terapia anticoagulante orale per ridurre il rischio trombo-embolico. Pertanto, la rilevazione ripetuta di irregolarità del battito cardiaco (MPA) deve far considerare la possibilità di FA che, come è noto, può essere anche asintomatica, soprattutto nel soggetto anziano o in terapia beta-bloccante. **Gli esami necessari per arrivare a una diagnosi certificata di FA sono tutti basati su registrazioni di attività elettriche cardiache (ECG 12 derivazioni, ECG dinamico 24 ore, sistemi di registrazione ECG prolungata se si sospetta una forma parossistica) come è anche indicato nelle linee guida europee⁶ (Tab. II).**

Rilevazione opportunistica di FA

Alcuni MPA utilizzano algoritmi di misura del grado di irregolarità del battito cardia-

TABELLA II.

Raccomandazioni per la diagnosi di FA (linee guida ESC 2010).

Raccomandazione	Classe	Livello
La diagnosi di FA richiede ECG	I	B
In pazienti con sospetta FA, dovrebbe essere fatto un tentativo di registrare un ECG quando ci sono sintomi suggestivi di FA	I	B

ESC: European Society of Cardiology. Classe di raccomandazione I: Evidenza e/o accordo generale che un dato trattamento o procedura sia di beneficio, utile ed efficace. Livello Evidenza B: dati rilevati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati

co, disegnati appositamente per rilevare in modo opportunistico e con sufficiente sensibilità e specificità la presenza di FA nel corso della misurazione oscillometrica della PA. **AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), su incarico del Ministero della Salute, ha pubblicato nel luglio 2014 un adattamento dell'HTA dal titolo "WatchBP Home A: un dispositivo per la rilevazione opportunistica della FA durante la misurazione dell'ipertensione arteriosa". Tale report HTA è stato adattato al contesto italiano partendo dall'originale inglese pubblicato nel 2012 dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Il report HTA conclude dicendo che: "Le evidenze a oggi disponibili sono insufficienti per poter raccomandare un utilizzo estensivo del WatchBP Home A nella pratica clinica, in particolare quella domiciliare, al fine di aumentare la possibilità di diagnosi di nuovi casi di FA"⁷. A conferma ulteriore di tale conclusione, l'utilizzo di misuratori con algoritmo per la diagnosi di FA (Microlife BPA200) ha mostrato una percentuale elevata di falsi positivi (18%) in una popolazione di soggetti giovani di sesso maschile, di età compresa fra 13-18 anni. La diagnosi erronea di FA è probabilmente secondaria alla fisiologica aritmia sinusale respiratoria tipica del soggetto giovane⁸. La diagnosi specifica dell'aritmia eventualmente segnalata dal MPA, come già sottolineato, è sempre elettrocardiografica (ECG basale, ECG dinamico 24h, loop recorder). Ciò che viene pertanto richiesto a un moderno MPA è la capacità di segnalare la presenza**

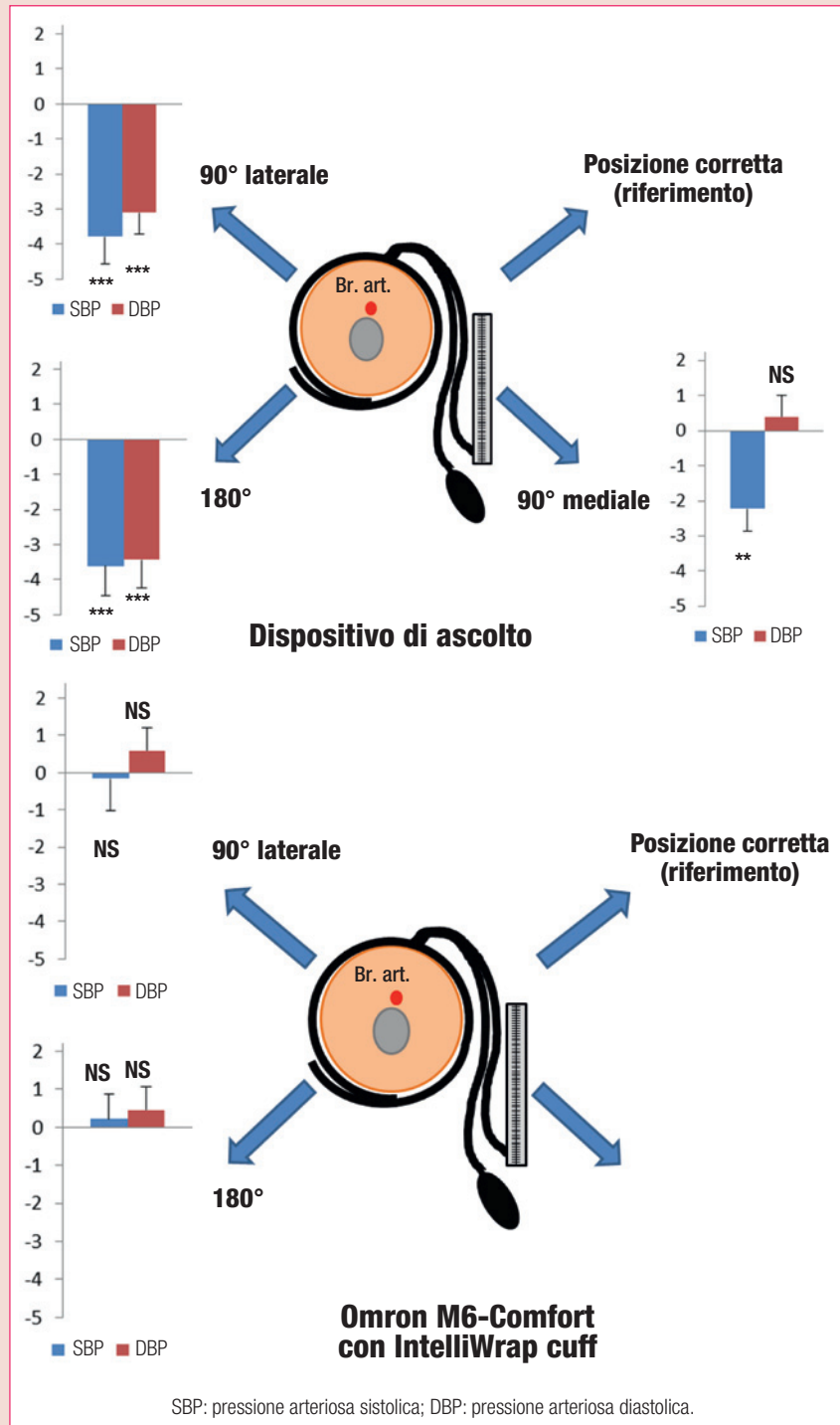
di una generica irregolarità del ritmo. Infatti sempre AGENAS⁷ ha condotto un'analisi approfondita sulle modalità accettabili di screening (opportunistico o sistematico), per il riscontro di nuovi casi di FA nella popolazione: le metodologie approvate includevano esclusivamente la valutazione accurata del polso eventualmente seguita da registrazione ECG a 12 canali in tutti i casi in cui venivano riscontrate anomalie del ritmo.

Superamento dei limiti e nuove opportunità

- **Sicuramente l'educazione alla corretta misurazione pressoria secondo linee guida europee e l'addestramento all'utilizzo appropriato di cuffia e device** è la condizione base per poter superare tanta "malpractice"⁹.
- **Controllare sempre de visu almeno una volta la validazione**, lo stato operativo e il funzionamento del MPA già posseduto dal paziente, per confermarne l'affidabilità oppure per scartarlo dando indicazioni sull'acquisto di un MPA di qualità.
- **La necessità di una sempre maggior accuratezza nelle misurazioni, è stata recentemente soddisfatta con lo sviluppo di nuove tecnologie applicate alla cuffia come la Intelli-wrap cuff Technology.** Lo scopo primario di un MAP è proprio quello di misurare valori pressori attendibili, scarsamente influenzabili dalla taglia del braccio e dal posizionamento e chiusura della cuffia. Data la crescente prevalenza di obesità, numerosi ipertesi (quasi il 50%!) hanno

FIGURA 1.

Schema rappresentativo dello studio di confronto fra le diverse posizioni dei bracciali.



una circonferenza del braccio superiore ai 35 cm e dovrebbero acquistare un diverso manicotto, di taglia più grande rispetto a quello venduto normalmente insieme al MPA, per evitare la sovrastima dei valori; il manicotto *Intelli-wrap-*

cuff invece (già in dotazione con Omron M6 comfort-IT) misura correttamente la PA fino a 42 cm di circonferenza. Inoltre, produttori e società scientifiche raccomandano che il manicotto venga posizionato in modo che la parte rile-

vatrice della cuffia sia prospiciente la sede anatomica dell'arteria brachiale, pena un'erraticità delle rilevazioni. I risultati preliminari di un recente studio universitario, condotto dal dr. Bilo con l'équipe del prof. Gianfranco Parati¹⁰, indicano che il malposizionamento di un manicotto convenzionale, causato da una sua semplice rotazione rispetto alla posizione dell'arteria, determina una significativa sovrastima dei valori pressori rispetto al posizionamento corretto (Fig. 1). Non è stato osservato invece alcun errore significativo causato dal malposizionamento del bracciale se si utilizzava il nuovo manicotto *Intelli-Wrap-cuff*. Purtroppo quasi tutti i device sono dotati di bracciali caratterizzati da grande variabilità di misurazione per piccoli spostamenti sul braccio. Questa problematica obbliga l'utilizzatore (paziente, familiare, farmacista) a prestare estrema attenzione nel porre la parte evidenziata della cuffia proprio sopra l'arteria brachiale. Frequenti errori di sovrastima infatti conducono a conseguenze sfavorevoli: 1) il medico potrebbe incrementare in modo inappropriato la terapia anti-ipertensiva, favorendo situazioni iatrogene di ipotensione; 2) ripetuti risultati errati possono ridurre l'affezione del paziente al suo device e la fiducia del medico nei risultati delle misurazioni.

FIGURA 2.

Teletrasmissione da Omron M6 Comfort IT alla piattaforma "Misuriamo".

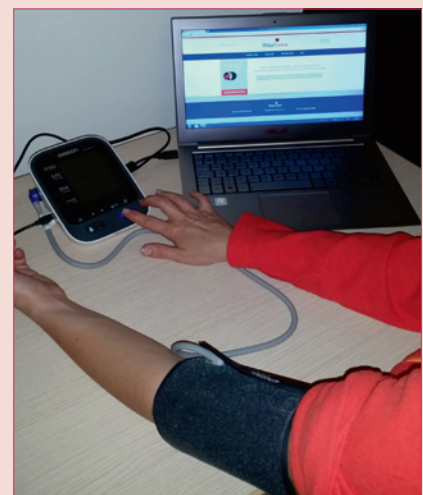


FIGURA 3.

Piattaforma telematica "Misuriamo" per la gestione del paziente iperteso con egida SIIA.



FIGURA 4.

Progetto Misuriamo-SIIA per la rivelazione dinamica della pressione e gestione del rischio cardiovascolare.

- La possibilità di teletrasmissione dei valori (HBPM visionata dal medico) supera l'handicap della trascrizione da parte del paziente e posiziona HBPM sotto una reale possibilità di controllo e gestione da parte del medico¹¹. Alcuni device MPA sono già predi-

sposti per un generico collegamento telematico ma senza teletrasmissione al medico curante; Omron M6-IT è collegabile via USB (Fig. 2) tramite il PC del paziente al sistema operativo online "misuriamo" (Fig. 3), il quale fornisce al medico una cartella elettronica

della HBPM dei suoi singoli ipertesi. La teletrasmissione di HBPM (dedicata al medico) facilita la soluzione di rilevanti problematiche legate alla mancata condivisione col curante: a) ansia eccessiva o "facile autoassoluzione"; b) propensione ad auto modificarsi la terapia al variare della PA; c) valutazione dei risultati fatta da sé o da familiari o da internet.

- L'introduzione in Italia della possibilità di utilizzo della "versione-Beta" (prototipale) della piattaforma online per medici, www.misuriamo.com, ha già visto nella fase di start-up la gestione clinica di 300 pazienti ipertesi da parte dei loro 10 medici: questi ultimi hanno potuto tradurre in pratica le precise indicazioni previste dal Comitato scientifico per sviluppare i vantaggi di buona accuratezza dei valori e di teletrasmissione dal PC di casa (Fig. 4). I risultati preliminari, presentati in 2 simposi all'ESH-meeting di giugno 2015, sono stati molto positivi (87% a target per HBP), sollecitando un'ulteriore implementazione clinica del sistema, con la aggregazione di altri ipertensivologi e dei loro pazienti (la versione Beta è gratuita e dotata di assistenza (Fig. 4).

In quest'ottica il monitoraggio pressorio domiciliare è sicuramente uno strumento utile e particolarmente prezioso quando, come già sottolineato: a) vi sia una rigorosa educazione del paziente da parte del medico e con periodiche supervisioni; b) vi sia un utilizzo di apparecchi dotati di estrema accuratezza (manicotti non influenzabili dalla posizione) e di teletrasmissione a specifiche piattaforme online, strutturate per dare informazioni chiare ed essenziali al medico.

Bibliografia

- 1 Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. *Better compliance to anti hypertensive medications reduces cardiovascular risk*. J Hypertens 2011;29:610-8.
- 2 Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. *Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension*. J Hypertens 2012;30:1065-74.
- 3 Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, et al. *Home measured blood pressure is*

- a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure.* Hypertension 2010;55:1346-50.
- ⁴ www.eshonline.org/guidelines/blood-pressure-monitoring/
- ⁵ Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. *Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death.* N Engl J Med 2005;352:1951-8.
- ⁶ Camm AJ. *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.* Eur Heart J 2012;33:2719-47.
- ⁷ Abraha I, Gillespie F, Jefferson T, et al. *Adapted HTA REPORT: WatchBP Home A: un dispositivo per la rilevazione opportunistica della fibrillazione atriale durante la misurazione della pressione arteriosa.* Roma luglio 2014. www.agenas.it.
- ⁸ Cheung AJ, Cheung BM2. *False detection of atrial fibrillation in children by a blood pressure monitor with atrial fibrillation detection function.* BMJ Case Rep 2015;2015. pii: bcr2014207974.
- ⁹ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* J Hypertens 2013;31:1281-357.
- ¹⁰ Bilo G, Parati G. *Incorrect positioning of cuff for blood pressure measurement – clinical relevance and usefulness of novel cuff design.* In printing.
- ¹¹ Parati G, Albini F, et al. *Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice.* The TeleBPCare study. J Hypertens 2009;27:198-203.

Vincenzo De Giorgi, Imma Savarese, Alessia Gori,
Antonietta D'Errico, Marta Grazzini, Federica Papi

Clinica Dermatologica, Università di Firenze

La gestione clinico-pratica del carcinoma basocellulare, dalla diagnosi al follow-up



Accedi al video-abstract:
<https://youtu.be/yvx-cKtrjLk>

Introduzione

Le neoplasie epiteliali maligne della cute, o *non-melanoma skin cancers* (NMSC), comprendenti il carcinoma a cellule basali (basal cell carcinoma, BCC) e il carcinoma a cellule spinose (*squamous cell carcinoma*, SCC), più comunemente conosciuti con il termine generico di "epiteliomi", sono le forme più frequenti di neoplasie della cute. Approssimativamente i carcinomi basocellulari rappresentano ben l'80% dei NMSC¹. I dati epidemiologici relativi ai carcinomi basocellulari raccolti nei vari registri tumori sono spesso non accurati e tendono a sottostimare la reale incidenza di queste neoplasie cutanee, poiché l'iter diagnostico-terapeutico non prevede solitamente un trattamento in regime di ricovero ospedaliero e generalmente non sono causa di decesso per i pazienti affetti. In Italia la loro incidenza, che aumenta con l'età², è in progressivo aumento con 150 casi/100.000/anno³. Comunque, la prognosi del carcinoma basocellulare è ottima con un tasso di sopravvivenza del 100% a 5 anni⁴ e una bassissima probabilità di metastatizzare (0,0028-0,5%)⁵. Nonostante l'ottima prognosi e la bassa probabilità di metastatizzare, i carcinomi basocellulari possono impattare pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, in quanto hanno invasività locale con talora importante distruzione dei tessuti contigui fino al coinvolgimento di cartilagine e tessuto osseo.

tamente un trattamento in regime di ricovero ospedaliero e generalmente non sono causa di decesso per i pazienti affetti. In Italia la loro incidenza, che aumenta con l'età², è in progressivo aumento con 150 casi/100.000/anno³. Comunque, la prognosi del carcinoma basocellulare è ottima con un tasso di sopravvivenza del 100% a 5 anni⁴ e una bassissima probabilità di metastatizzare (0,0028-0,5%)⁵. Nonostante l'ottima prognosi e la bassa probabilità di metastatizzare, i carcinomi basocellulari possono impattare pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, in quanto hanno invasività locale con talora importante distruzione dei tessuti contigui fino al coinvolgimento di cartilagine e tessuto osseo.

Clinica

Il carcinoma basocellulare è il tumore cutaneo più frequente a invasività locale e interessa frequentemente il volto (in particolare aree periorbitarie, naso, regione malare e temporale) e il collo; a seguire il tronco e meno frequentemente gli arti. Non interessa, al contrario del carcinoma spinocellulare, mucose e superfici palmo plantari.

Le varianti cliniche principali del carcinoma basocellulare sono: pianocicatrizziale, superficiale, ulcerosa, rilevata e sclerodermiforme⁶.

La *varietà pianocicatrizziale* interessa più frequentemente il volto (soprattutto i 2/3 superiori), il cuoio capelluto e il tronco. Nella

fase iniziale si formano piccoli noduli del colore della cute normale, traslucidi, cerei e lisci, che costituiscono un bordo epiteliomatoso, noto come “orletto perlaceo”, che caratterizza questa variante clinica di BCC. Questi noduli si estendono centrifugamente delimitando un'area centrale atrofico-cicatrizziale piana, opaca, di colore biancastro o lievemente rosato, di consistenza aumentata, sulla quale spesso si rendono evidenti fini teleangectasie e segni di sofferenza epidermica (piccole erosioni, squamo-croste, desquamazione). L'evoluzione clinica è lenta per accrescimento orizzontale (estensione centrifuga) con possibile comparsa di ulcerazione⁷ (Fig. 1a).

La *varietà superficiale* coinvolge preferenzialmente il tronco e include due sottotipi: la variante eritematosa (*eritematoide*, termine ormai in disuso) e la variante pagetoide. La varietà eritematosa, o *eritematoide*, del carcinoma basocellulare superficiale si presenta come una chiazza eritematosa o eritemato-squamosa non infiltrata, a limiti netti, sormontata da una fine desquamazione e talora da piccole erosioni superficiali. In questo sottotipo manca il bordo “perlaceo” epiteliomatoso. La variante pagetoide si distingue per l'aspetto più infiltrato della periferia lesionale, che mostra un sottile bordo moniliforme. La presentazione aspecifica del BCC superficiale crea spesso problemi di diagnosi differenziale con patologie cutanee infiammatorie, come eczema e psoriasi. L'incidenza di questa varietà è in aumento in età giovane-adulta, in particolare nei soggetti che fanno uso di lettini solari, e nei pazienti HIV-positivi, nei quali si osservano spesso lesioni multifocali *ab initio*⁸ (Fig. 1b).

La *varietà rilevata*, che si distingue a sua volta in due sottotipi: il carcinoma basocellulare nodulare e quello vegetante.

Il BCC *nodulare*, che colpisce più frequentemente il volto, si presenta come un nodulo rilevato sulla cute, a superficie liscia e bozzoluta, di consistenza dura condroide (cartilaginea). Il colore del nodulo è variabile da quello della cute normale a un rosa acceso. La superficie, traslucida alla luce incidente, è talora sormontata da teleangectasie apprezzabili a occhio nudo. Il nodulo può mostrare aree di rammollimento nelle forme cosiddette pseudo-cistiche. L'evoluzione è

lenta e talora si può evidenziare nella parte centrale del BCC nodulare un'ulcerazione ricoperta da crosta (Fig. 1c).

Il BCC *vegetante* è meno frequente rispetto alla varietà nodulare di BCC rilevato. Si presenta clinicamente come una neof ormazione papillomatosa di colore variabile dal rosso al brunastro, a superficie generalmente erosa o ulcerata, che ricorda l'epitelioma squamocellulare senza averne la consistenza lignea (Fig. 1d).

La *varietà ulcerosa* può rappresentare l'evoluzione di tutte le forme infiltrate di BCC, ma in alcuni casi l'ulcerazione, ricoperta da una crosta nerastra, può essere presente *ab initio*. Il carcinoma basocellulare ulceroso *ab initio* (*ulcus rodens*) si manifesta con un'ulcera non dolente dal fondo rosso scuro, spesso deterso, e bordi tagliati a

picco. Il bordo lesionale può essere piano o rilevato con le caratteristiche formazioni micronodulari traslucide (perle epiteliomatose). **Queste forme, se non trattate, progrediscono in profondità, determinando anche un impegno dei tessuti sottocutanei. Nella forma più invasiva, nota come epitelioma terebrans, i tessuti molli sottocutanei sono estensivamente coinvolti, determinando una distruzione tissutale che può coinvolgere anche il tessuto osseo (Fig. 1e).**

La *varietà sclerodermiforme* (o morfeiforme) è la varietà meno frequente (2-3%). Clinicamente si manifesta come un'area cutanea ispessita di consistenza “papiracea” e di colore bianco avorio, i cui limiti sono mal definibili e si estendono al di là dei margini visibili della lesione. La superficie

FIGURA 1.

a) *Varietà clinica piano-cicatrizziale di BCC in corrispondenza della regione sopra-labiale di una donna di 76 anni. Si riconosce il caratteristico orletto perlaceo traslucido e l'area scleroatrofica centrale con squamo-croste.* b) *Varietà clinica eritematosa, o eritematoide, di BCC superficiale in corrispondenza della regione pettorale di un uomo di 36 anni. La lesione appare come una chiazza non infiltrata con una desquamazione superficiale, che può porre problemi di diagnosi differenziale con patologie cutanee infiammatorie (eczema, psoriasi).* c) *Varietà clinica nodulare di BCC da alcuni anni insorta a livello dell'ala del naso di un uomo di 81 anni. La consistenza condroide del nodulo, la superficie bozzoluta e la presenza di telangectasie arboriformi, evidenti a occhio nudo, rendono la diagnosi clinica agevole anche senza l'ausilio della valutazione dermoscópica.* d) *Varietà vegetante di BCC del canto interno dell'occhio di un uomo di 67 anni.* e) *Varietà ulcerosa di BCC della punta del naso di un uomo di 73 anni. La lesione era comparsa ab initio con un'ulcera a limiti netti.* f) *Varietà sclerodermiforme di BCC della punta del naso di un uomo di 62 anni. La lesione era recidivata a distanza di due anni dalla prima escissione.*



è liscia, lucida, spesso lievemente depressa rispetto alla cute sana perilesionale. In questa forma si apprezzano solo tardivamente perle epiteliomatose e/o ulcerazione. Colpisce generalmente i 2/3 superiori del volto; le sedi elettive sono la regione temporale e gli zigomi, ma anche il naso viene frequentemente interessato (Fig. 1f).

La non facile determinazione dei margini lesionali fa sì che l'escissione chirurgica di questa varietà clinica di BCC sia difficilmente radicale e rende ragione dell'alto numero di recidive locali. Perciò, soprattutto quando è localizzato in sedi "difficili" come l'area periculare e quella perinasale, si ricorre spesso alla chirurgia di Mohs⁵.

Tutte le varietà di BCC possono essere, parzialmente o totalmente, pigmentate, sebbene più frequentemente il pigmento sia presente nelle forme piano-cicatrizziale, nodulare e superficiale. La presenza del pigmento complica la diagnosi differenziale tra BCC e melanoma, anche se la valutazione demoscopica indirizza in questi casi verso la corretta diagnosi.

Altre varietà cliniche più rare comprendono il BCC cheratosico verruciforme (a superficie ipercheratosica a tipo corno cutaneo, scarsamente infiltrata), il BCC pseudocistico, il BCC sebaceo (nodulo traslucido di colore bianco-giallastro), il BCC lineare (il rapporto tra lunghezza e larghezza è almeno di 3:1)⁹, il BCC zosteriforme (con distribuzione lineare a spruzzo), il BCC crateriforme.

A causa del suo polimorfismo clinico, varie patologie cutanee, anche non neoplastiche, entrano in diagnosi differenziale con il carcinoma basocellulare. Da una parte quindi patologie neoplastiche maligne e benigne (melanoma, cheratosi seborroica, linfoma cutaneo a cellule B, emangioma, nevo dermico, dermatofibroma, epiteloma spinocellulare, cheratosi attinica, malattia di Bowen, cheratoacantoma, adenoma della guaina pilare, carcinoma microcistico annessiale, idrocistoma eccrino, poroma eccrino, porocarcinoma, tumore trichilemmale, trichilemmoma, neurinoma, pilomatrixoma) e dall'altra patologie non neoplastiche (granuloma teleangectasico, papula fibromatosa, iperplasia sebacea, mollusco contagioso, psoriasi, eczema).

Il carcinoma basocellulare mostra all'esame

dermoscopico un pattern caratterizzato da: aree e globuli grigio-blu, nidi ovoidali grigio-blu, peppering, strutture a forma di ruota di carro, aree a foglia d'acero, teleangectasie arboriformi, e ulcerazione^{10 11} (Fig. 2).

Globuli grigio-blu: globuli multipli, aggregati, da differenziare dai punti grigio-blu presenti nel melanoma, rispetto ai quali hanno dimensione maggiore.

Nidi ovoidali grigio-blu: aree ovoidali o di forma allungata, a limiti netti, spesso confluenti, di dimensioni superiori ai globuli¹⁰.

Peppering: strutture puntiformi granulari grigio-blu. Non è specifico del BCC, in quanto si può osservare anche nel melanoma in fase regressiva e nella cheratosi seborroica. Però, sia nel carcinoma basocellulare che nella cheratosi seborroica il peppering appare solitamente più evidente e più grossolano che nel melanoma.

Strutture a forma di ruota di carro (spoke-wheel pigmentation): proiezioni radiali ben delimitate di colore marrone, grigio o blu, collegate a un asse centrale, che ricordano la forma della ruota di un carro. Sono specifiche del basalioma.

Aree a foglia d'acero: aree marroni, grigio-marroni o grigio-nerastre che ricordano la forma di una foglia d'acero. Corrispondono a piccole isole di pigmento, che appaiono isolate solitamente alla periferia della lesione senza essere connesse a una rete di pigmento. Questi elementi dermoscopici si osservano esclusivamente nel carcinoma basocellulare.

Teleangectasie arboriformi: vasi che attraversano la neoplasia assumendo un aspetto ramificato caratteristico¹². Si osservano in tutte le varietà cliniche, ma sono più

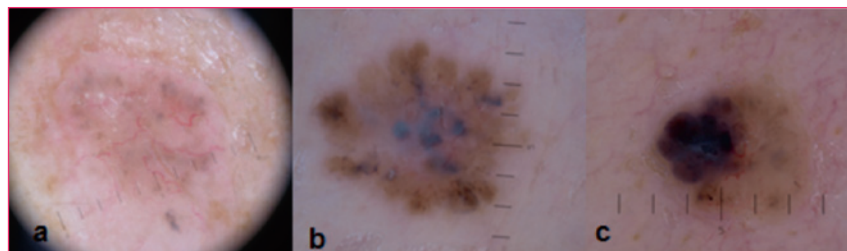
caratteristiche e prominenti nei carcinomi basocellulari nodulari e piano-cicatrizziali. La vascolarizzazione del carcinoma basocellulare, quando evidente, è dirimente per la diagnosi, ma talora può non essere facilmente evidenziabile, in particolare nelle forme molto pigmentate di BCC, in cui il pigmento grigio-blu oscura frequentemente gli aspetti vascolari¹³. Nei melanomi nodulari ipo-amelanotici, dove osserviamo spesso aspetti vascolari prominenti legati alla neoangiogenesi tumorale, la vascolarizzazione appare comunque meno grossolana che nel BCC. Nel basalioma le teleangectasie sono ben "a fuoco" e hanno solitamente una forma arborescente, mentre nel melanoma spesso i vasi appaiono meno "a fuoco" e hanno una forma differente che ricorda quella del filamento di una lampadina¹⁴.

Ulcerazione: assenza dell'epidermide, spesso associata alla presenza di un coagulo ematico. L'ulcerazione non è un criterio specifico del basalioma e si può osservare nei tumori cutanei di elevato spessore, tra cui il melanoma nelle sue fasi avanzate.

Comunque, solo in rari casi il carcinoma basocellulare crea problemi di diagnosi differenziale con il melanoma, prevalentemente nei basaliomi intensamente iperpigmentati, nei quali il pigmento nasconde il caratteristico pattern dermoscopico e copre le altamente diagnostiche teleangectasie arboriformi. In questi casi è importante esaminare la periferia della lesione, poiché la presenza di pigmento sotto forma di avanzi di reticolo, globuli, pseudopodi e strie farà propendere la diagnosi verso il melanoma, sebbene questi criteri dermoscopici possano talora essere confusi con le aree a foglia

FIGURA 2.

a) In questo BCC sono evidenti dermoscopicamente le tipiche teleangectasie, i globuli grigio-blu, che facilitano la diagnosi. Sono presenti anche delle pseudocisti cornee, che, sebbene tipiche della cheratosi seborroica, possono trovarsi anche in altre lesioni. b e c) In questi BCC pigmentati si riconoscono, nonostante la presenza di pigmento, le tipiche teleangectasie e i nidi ovoidali grigio-blu.



d'acero e le strutture a ruota di carro del BCC. Anche la presenza di ulcerazione può complicare la diagnosi demoscopica del carcinoma basocellulare, poiché gli unici criteri rilevabili all'interno della lesione sono le teleangectasie arboriformi.

Fattori di rischio

I fattori maggiormente condizionanti lo sviluppo di BCC sono la predisposizione genetica e l'esposizione alle radiazioni UV. La cute fotoesposta, in particolare della regione testa-collo, rappresenta la sede maggiormente colpita¹⁵. L'eccessiva esposizione solare, l'avanzare dell'età, il sesso maschile, il fototipo I e II, l'immunosoppressione e l'esposizione all'arsenico sono i fattori di rischio sicuramente associati alla comparsa di BCC. Mutazioni a carico dei geni coinvolti nella via di traduzione del segnale di Hedgehog, presenti sul cromosoma 9, sono state osservate nella maggior parte dei BCC¹⁶. Esistono inoltre alcune sindromi genetiche che predispongono alla comparsa di BCC multipli: la sindrome di Gorlin-Goltz è una di queste.

Si tratta di una malattia a trasmissione autosomica dominante (AD), legata a una mutazione del gene *patched* (PTCH) sul cromosoma 9¹⁷, che determina la comparsa di anomalie dello sviluppo, quali ipertelorismo, bozze frontali prominenti e mandibola allargata.

Nell'individuo adulto, oltre a un precoce sviluppo di BCC multipli, si possono evidenziare depressioni palmo-plantari (*pits*), cisti mandibolari (cheratocisti odontogene), calcificazioni ectopiche della falce cerebrale, alterazioni ossee (scoliosi, spina bifida, alterazioni vertebrali e del IV metacarpo)¹⁸.

Fattori prognostici

I parametri clinici associati a una prognosi peggiore dei BCC sono: sede anatomica, dimensione del tumore, stato dei margini, la varietà istologica, eventuali stati di immunodepressione del paziente¹⁹ (Tab. I).

In particolar modo la sede anatomica riveste un ruolo di estrema importanza nella determinazione del rischio di recidive: per questo sono state suddivise aree ad alto (H), medio (M) e basso (L) rischio di recidiva (Fig. 3).

TABELLA I.

Fattori che influenzano la prognosi dei BCC.

Dimensioni del tumore (lesioni > 2 cm sono a più alto rischio)
Sede anatomica (palpebre, sopracciglio, area periorbitale, naso, labbra, mandibola, mento, padiglione auricolare, genitali, mani e piedi)
Definizione clinica dei margini (margini mal definiti aumentano il rischio di recidive)
Sottotipo istologico
Coinvolgimento perineurale e/o perivascularare
Fallimenti terapeutici: BCC recidivanti
Immunosoppressione

Le aree anatomiche a peggior prognosi in termini di recidiva locale e di metastasi a distanza sono rappresentate dalla regione testa-collo, in particolare l'area centrale del volto (canto interno occhio, solco naso-genieno ...), dalla regione auricolare e dai genitali. I tumori che si sviluppano in queste sedi presentano infatti un maggior rischio di diffusione metastatica.

Esiste inoltre una correlazione di tipo diretto tra le dimensioni della neoplasia primitiva e il rischio di recidiva (cut-off dimensionale: 2 cm).

Anche alcuni aspetti istopatologici sono associati a una prognosi peggiore oltre a rappresentare un fattore predittivo di recidiva locale. Gli istotipi di BCC associati a prognosi peggiore sono lo sclerodermiforme e il micronodulare²⁰. Il carcinoma baso-squamoso mostra aspetti intermedi tra lo SCC e il BCC, ma ha un comportamento biologico assimilabile a quello dei carcinomi a cellule squamose avendo un potenziale metastatico, a differenza di quanto non accada per i BCC. Il coinvolgimento perineurale, molto meno frequente nei BCC rispetto al carcinoma spinocellulare, è associato a un maggior rischio di recidiva locale e a un maggior rischio di metastasi a distanza.

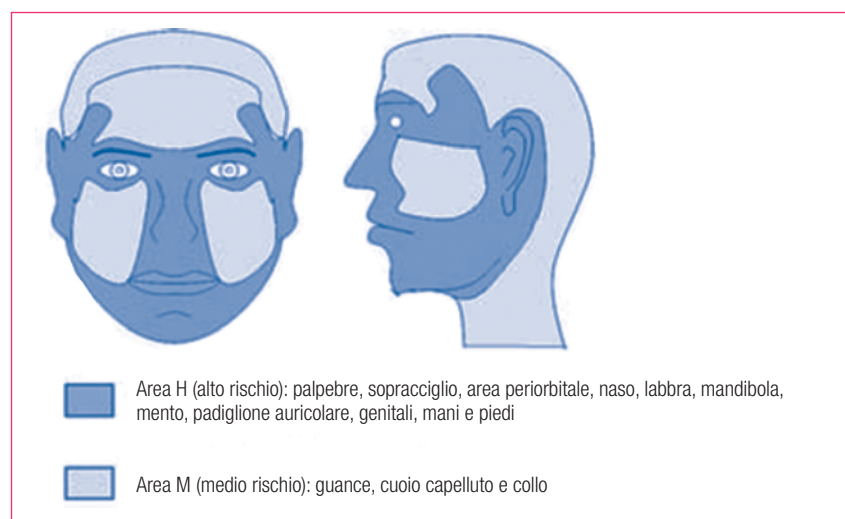
Diagnosi

In presenza di un paziente con una lesione sospetta, l'iter diagnostico inizia con l'anamnesi e l'esame obiettivo. Nel sospetto di un BCC si dovrà controllare attentamente tutta la superficie cutanea per escludere la presenza di altre concomitanti lesioni precancerose (tipiche delle aree fotoesposte). Nella maggior parte dei casi la diagnosi si basa sulla clinica; la dermatoscopia può risultare comunque dirimente in molti casi²¹.

La biopsia e l'esame istopatologico sono indicati in tutti i casi. Nei casi dubbi e nelle lesioni di grandi dimensioni può

FIGURA 3.

Area H e M sono le sedi anatomiche a maggiore rischio di recidiva dei BCC. L'area L (basso rischio) non è stata raffigurata e corrisponde a tronco e arti.



essere opportuno effettuare una prima biopsia incisionale prima del trattamento.

In genere non sono previsti esami strumentali, tranne nei casi in cui si sospetti un coinvolgimento osseo e/o un'invasione di strutture nervose o ghiandolari.

Approccio multidisciplinare e corretto iter dei carcinomi cutanei

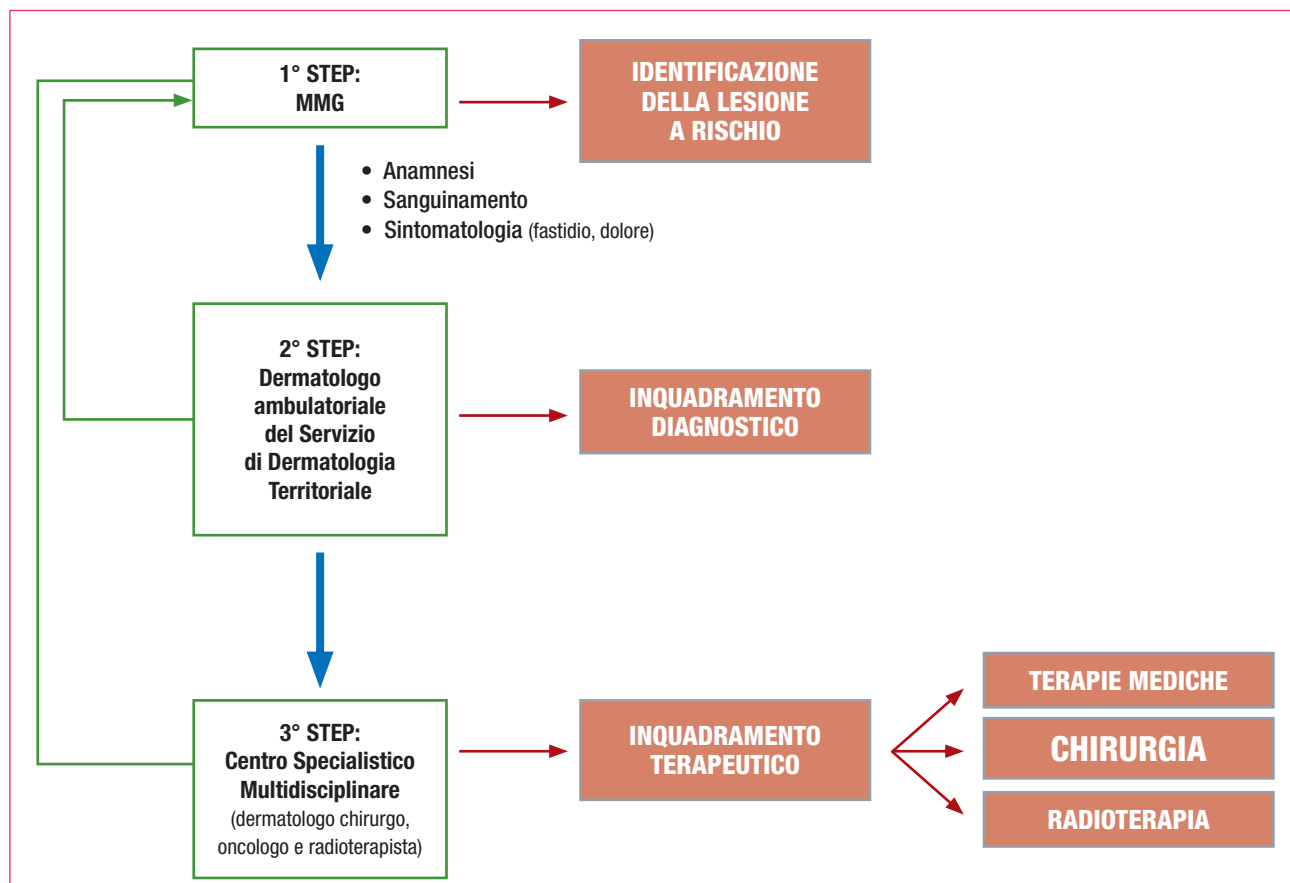
Dato il continuo incremento di incidenza dei tumori della pelle nella popolazione generale è necessario un maggior coinvolgimento del medico di medicina generale nella gestione delle neoplasie cutanee dei propri assistiti. In questa ottica, si rende necessario coinvolgere il medico di medicina generale in un approccio multidisciplinare insieme al dermatologo per individuare le categorie e i soggetti a rischio, da un lato ottimizzan-

do di conseguenza l'attività professionale medica in modo tale da attuare mirati e specifici comportamenti finalizzati alla prevenzione e alla sensibilizzazione dei tumori cutanei nella popolazione generale, dall'altro migliorando la diagnosi precoce, la gestione e il trattamento di questi tumori. Il primo step di questo approccio multidisciplinare è proprio rappresentato dal medico di medicina generale nel cosiddetto "screening di primo livello". La selezione dei pazienti da parte dei medici di base è ben più difficile per quanto riguarda le neoplasie cutanee non melanocitarie rispetto a quelle melanocitarie. Infatti per le lesioni non melanocitarie il medico di medicina generale non ha a disposizione gli algoritmi clinici, quali la regola mnemonica dell'"ABCDE" e il segno dell'"ugly duckling", che tanto hanno fatto nella diagnosi precoce del melanoma e che spesso guidano il medico di

base a richiedere una visita specialistica nelle lesioni melanocitarie. Le lesioni non melanocitarie, e in particolare gli epitelio-mi basocellulari, sono spesso lesioni non pigmentate o solo parzialmente pigmentate, di colore appena più roseo della cute sana circostante. Anche le forme nodulari, soprattutto a livello del volto, possono frequentemente mimare lesioni benigne, quali i nevi dermici di Miescher e di Unna, mentre le forme sclerodermiformi, seppur rare, possono essere scambiate per esiti cicatriziali. Spesso soltanto l'anamnesi e la riferita comparsa di sanguinamento da parte del paziente possono indirizzare il medico di medicina generale verso la corretta diagnosi e spingerlo a richiedere una visita specialistica per neoplasie dall'aspetto clinico piuttosto 'tranquillo' (Fig. 4). D'altronde, anche l'anamnesi nei carcinomi basocellulari può essere fuorviante, poiché si tratta

FIGURA 4.

Illustrazione dei livelli della gestione dei tumori cutanei dal medico di medicina generale (MMG) al Centro specialistico.



generalmente di lesioni comparse da anni e a crescita piuttosto lenta. **Il secondo step è rappresentato dal dermatologo ambulatoriale nell'ambito del Servizio di dermatologia territoriale, a cui è affidato il compito del corretto inquadramento diagnostico (Fig. 4).** Questo step è altrettanto importante per l'inquadramento della neof ormazione come melanocitaria e non melanocitaria. Anche tra le non melanocitarie, il dermatologo territoriale dovrebbe identificare la lesione in modo più dettagliato possibile, in modo che l'iter terapeutico sia adeguato alla diagnosi. Infatti, un epiteloma basocellulare avrà un grado di priorità nel trattamento minore rispetto a un sospetto carcinoma spinocellulare, avendo quest'ultimo un maggior rischio di progressione per via linfonodale. Al medico di base il paziente tornerà quindi con una diagnosi clinica e, nella maggior parte dei casi, un iter terapeutico già impostato dopo la visita specialistica. Infatti, solitamente i dermatologi del territorio fanno la richiesta di valutazione presso il centro specialistico di riferimento, dove il singolo paziente sarà esaminato con un approccio di tipo multidisciplinare, che vedrà coinvolti insieme dermatocirurghi, radioterapisti e oncologi, allo scopo di individuare ogni volta, caso per caso, il miglior iter terapeutico. **In altri casi, il dermatologo del territorio rimanda il paziente al proprio curante che, alla luce della diagnosi clinica, indirizza il paziente verso la valutazione presso il centro specialistico multidisciplinare di riferimento (percorso verde nella Figura 4). Il trattamento di prima scelta degli epitelomi, qualora possibile, è sempre chirurgico e la scelta alternativa (terapia topica, terapia medica o radioterapia) è affidata al 3° step, quello del centro specialistico, anche in considerazione delle caratteristiche dell'epiteloma (multifocalità, varietà clinica, ecc.) e delle condizioni generali del paziente, delle sue comorbidità e delle terapie farmacologiche in atto.**

Terapia

Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche per i BCC: gli obiettivi da raggiungere sono la completa eradicazione del tumo-

re, un risultato estetico accettabile e un minimo disagio per il paziente.

La percentuale di successo della terapia dipende fortemente dai fattori prognostici definibili (Tab. I).

La presenza o l'assenza di fattori prognostici consente al clinico di classificare i BCC a basso e ad alto rischio di recidiva dopo il trattamento. Questi fattori^{19 22} influenzano fortemente la scelta del trattamento da parte del medico; bisognerà inoltre tenere conto anche delle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, farmaci) prima di effettuare l'opportuna scelta terapeutica (vedi algoritmi decisionali dei BCC). Sono due i principi sui cui si basano le terapie del BCC: l'asportazione del tumore con controllo di margini di escissione oppure la distruzione in situ del medesimo²³.

Courettage ed elettrobisturi

L'elettrocoagulazione-courettage è in genere riservata ai soggetti anziani per la rapidità dell'atto chirurgico o nei BCC multipli del tronco. Questa tecnica presenta un elevato tasso di recidiva rispetto alle altre tecniche ed è per questo indicata per trattare i BCC a basso rischio.

Escissione chirurgica con valutazione post-operatoria dei margini

L'escissione chirurgica rappresenta il gold-standard della terapia dei BCC con valutazione istopatologica post-operatoria dei margini, specie se di dimensioni medie o grandi. Per i tumori a basso rischio e clinicamente ben circoscritti si dovrebbe ottenere un'escissione completa con almeno 4 mm di margini liberi, garantendo la guarigione nel 95%²⁴⁻²⁶. Per i BCC ad alto rischio, con diametro clinico maggiore di 2 cm, i margini operatori dovrebbero arrivare a 6 mm di tessuto sano peritumorale e a 10 mm se sono localizzati agli arti o al tronco. Inoltre sono previsti gli stessi margini (da 6 a 10 mm a seconda della localizzazione) anche in caso di re-intervento su un tumore che abbia presentato margini positivi alla prima asportazione. Dopo l'exeresi, gli approcci ricostruttivi adeguati possono essere la sutura diretta, l'innesto

cutaneo semplice o composto, lembi locali o loco-regionali o lembi microchirurgici. Se si ricorre all'allestimento di lembi con rimodellamento dei tessuti circostanti è necessaria una valutazione intraoperatoria dei margini.

Chirurgia di Mohs

Quando è impossibile individuare i margini della lesione si ricorre alla chirurgia micrografica secondo Mohs. Questa tecnica comporta un'escissione in anestesia locale con reperimento topografico dei limiti della lesione, congelamento del tessuto ed esame anatomopatologico immediato²⁷. L'esame estemporaneo e la tecnica di Mohs sono particolarmente indicati per i BCC recidivanti, in caso di BCC sclerodermiformi o anche nelle forme estese, quando si deve limitare la resezione allo stretto necessario. **Con questa tecnica si ottiene una migliore garanzia di radicalità nei casi "difficili": gli svantaggi sono i costi elevati e il notevole impiego di tempo sia del chirurgo sia del patologo.** In Italia la chirurgia di Mohs è poco diffusa, in quanto è praticabile solo nei pochi centri che possono avvalersi di un chirurgo e di un anatomopatologo specializzati nella tecnica.

Radioterapia

Nei BCC la radioterapia può garantire buoni risultati di cura ed è da considerarsi la terapia di prima scelta nelle neoplasie ad alto rischio che non possono essere rimosse chirurgicamente²⁸. In genere è riservata ai pazienti di età superiore ai 60 anni, a causa delle sequele a lungo termine (assottigliamento della pelle, atrofia cutanea, depigmentazione, comparsa di teleangectasie), e rappresenta una valida alternativa terapeutica anche nei BCC recidivati dopo chirurgia, nelle lesioni multiple, o di elevata dimensione, o nei pazienti che rifiutano l'atto chirurgico. Le regioni a basso rischio del tronco e degli arti non sono solitamente trattate con la radioterapia. Le sedi genitali, mani e piedi rappresentano un criterio di esclusione. La RT è inoltre controindicata nelle condizioni genetiche che predispongono a tumori cutanei (es. Sindrome di Gorlin-Goltz, Xeroderma pigmentoso) e nei pazienti che presentano patologie autoim-

munitarie del tessuto connettivo (ad es. Lupus eritematoso, sclerodermia).

In caso di tumore cutaneo recidivato dopo trattamento radiante, non è possibile ricorrere a un secondo ciclo di radiazioni e il tumore deve essere trattato per via chirurgica.

Terapia topica

In genere la terapia locale dovrebbe essere riservata a quei pazienti che presentano lesioni a basso rischio; può rappresentare un'alternativa terapeutica anche nei casi in cui la chirurgia e la RT siano controindicate e/o non praticabili.

Crioterapia

La crioterapia è una tecnica di facile esecuzione e non richiede anestesia locale, è particolarmente indicata per trattare piccole lesioni, specialmente i BCC localizzati al naso, o nei soggetti anziani non cooperanti.

Chemioterapia locale (5-fluorouracile)

L'applicazione topica di 5-fluorouracile è riservata ai BCC superficiali multipli. Il 5-fluorouracile non è indicato nelle forme nodulari o infiltranti di BCC per la mancata capacità di penetrazione in profondità nei tessuti.

Immunosoppressori (Imiquimod 5%)

L'imiquimod è farmaco immunomodulatore, approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2004 per il trattamento dei BCC superficiale del volto, del collo, del tronco e delle estremità; prevede 5 applicazioni a settimana per un totale di 6 settimane. La molecola stimola la produzione di citochine infiammatorie, quali l'INF- α , il TNF- α , l'IL-1, 6 e 8, inducendo l'attivazione di una risposta immunitaria innata e acquisita (cellule *Natural Killer*, macrofagi e linfociti B) contro le cellule tumorali.

Terapia fotodinamica (PDT)

La terapia fotodinamica è impiegata nella terapia dei BCC superficiali e nei BCC nodulari, riuscendo a ottenere buoni risultati terapeutici ed eccellenti risultati estetici²⁹. La tecnica consiste nell'applicazione di sostanze foto-sensibilizzanti, l'acido

amino-levulinico (ALA) o il suo estere l'acido metil-amino-levulinico (MAL), sulla cute lesionale seguita da un'irradiazione con una sorgente luminosa. Le molecole del farmaco sono assorbite selettivamente dalle cellule tumorali e trasformate in protoporfirina IX, rendendo sensibili le cellule neoplastiche all'irradiazione della cute e inducendone la necrosi tramite la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Laser a CO2

La vaporizzazione superficiale e controllata dei tessuti comporta un discutibile vantaggio cosmetico rispetto all'exeresi chirurgica. Il laser CO2 può essere utilizzato nei BCC superficiali del tronco o degli arti superiori e nelle nevomatosi basocellulari con lesioni multiple, previo esame istologico confirmatorio.

Terapia nei BCC metastatici o localmente avanzati

Il BCC è in genere un tumore indolente, ma in alcuni casi può progredire fino a un punto in cui risultino inadeguate tutte le terapie sopra descritte.

Nelle forme di BCC localmente avanzato l'espansione per continuità e contiguità può comportare una notevole distruzione dei tessuti sottostanti tali da rendere necessario un approccio multidisciplinare con interventi demolitivi (amputazione di intere regioni facciali e/o di arti) che spesso sono rifiutati dallo stesso paziente (Fig. 5).

Il BCC metastatizza molto raramente (0,0028-0,5%)⁵, la diffusione può avvenire per via linfatica o ematica e le sedi principali di metastatizzazione sono il polmone, l'osso e i linfonodi. La latenza di insorgenza delle metastasi è di circa 9 anni (Fig. 6).

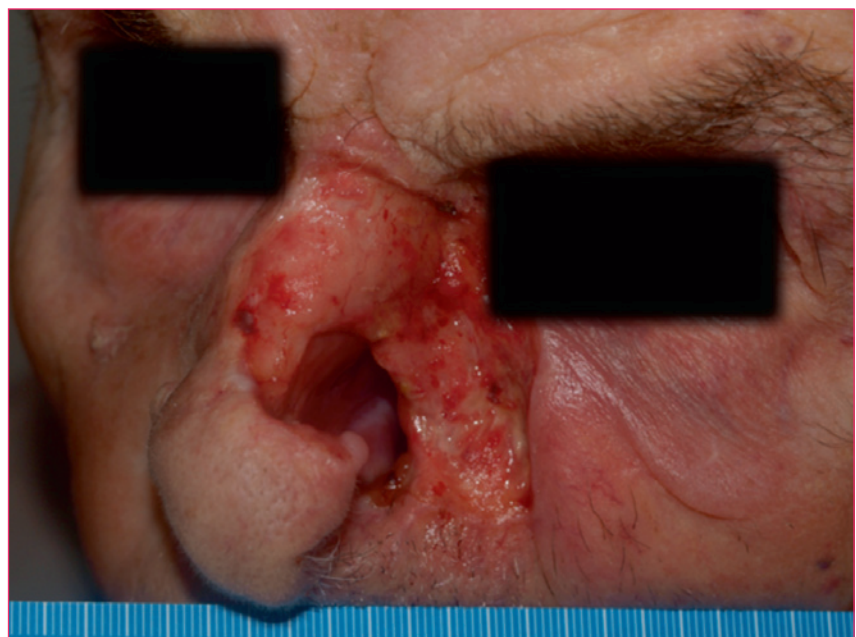
La terapia sistemica, a base di una combinazione di chemioterapici (cisplatino, vinblastina, doxorubicina, paclitaxel), è risultata spesso inefficace nel trattare forme di BCC metastatiche.

La necessità di trattamenti efficaci in questi pazienti, in contemporanea alle nuove scoperte riguardo le basi molecolari del tumore basocellulare, hanno condotto allo sviluppo di molecole target come gli "inibitori di Hedgehog".

Il razionale per l'uso di questi nuovi farmaci è inibire le vie di trasduzione del segnale di Hedgehog, attive in modo anomalo nei BCC, in seguito a mutazio-

FIGURA 5.

Uomo di 92 anni con BCC del naso localmente avanzato, con distruzione della cartilagine e delle ossa del maxillo-facciale.



ne delle principali proteine del segnale di Hedgehog. Gli "inibitori di Hedgehog" possono essere una valida opzione terapeutica nelle forme di BCC localmente avanzato o metastatico.

Ciclo di Hegehog

Il gene Hedgehog (Hh) è stato identificato sulla *Drosophila melanogaster*. Quando le proteine di segnalazione Hh non sono attive, il moscerino embrione non si sviluppa correttamente e prende una forma simile a un riccio (hedgehog), da cui deriva il nome. Durante l'embriogenesi, la via di segnalazione Hedgehog risulta attivata, svolgendo importanti funzioni coinvolte nei processi di crescita e differenziazione tissutale. Nell'adulto, la via di segnalazione Hedgehog è meno comunemente attivata e le proteine di segnale hanno un ruolo secondario. Si ritiene che la via di segnale Hedgehog svolga un ruolo nella regolazione della funzione delle cellule staminali adulte, specialmente nel mantenimento e nella rigenerazione dei tessuti. Inoltre, il segnale Hh è necessario per le cellule del follicolo pilifero per passare dalla fase G0 (fase di riposo) alla fase di crescita. Nei mammiferi sono presenti tre geni Hh: *Sonic Hedgehog* (SHH), *Indian Hedgehog* (IHH) e *Desert Hedgehog* (DHH). Questi geni codificano per una proteina secreta; la più studiata è Sonic Hedgehog. Normalmente, il ligando di Sonic Hedgehog non è presente, e quando non è presente nel tessuto la via di segnalazione non è attiva (Fig. 7).

Nello stato di riposo, il recettore *Patched* (PTCH) impedisce l'attivazione della via di segnalazione di Hedgehog inibendo la proteina *Smoothened* (SMO). Quando *Sonic* (ligando) è presente, si lega al recettore PTCH sulla superficie cellulare e fa sì che il recettore PTCH si sposti all'interno della cellula e subisca degradazione. Questo comporta una mancata inibizione della proteina SMO, che si trova all'interno della cellula. Quando PTCH è degradato, SMO si muove verso la superficie esterna della cellula e attiva la via di segnalazione Hedgehog, che porta alla trascrizione dei geni Hedgehog responsabili di proliferazione cellulare, differenziazione e mantenimento dei tessuti, tramite la famiglia dei fattori di trascrizione Gli.

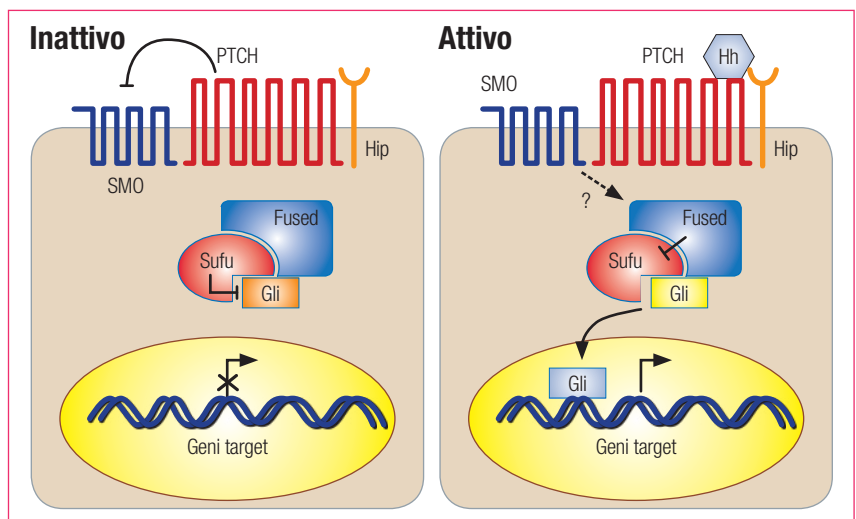
FIGURA 6.

Uomo di 52 anni affetto da sindrome depressiva, con BCC localmente avanzato del dorso, con diffusione per contiguità fino ai processi spinosi della colonna vertebrale lombare e metastasi polmonari.



FIGURA 7.

Hedgehog signalling pathway. "Inactive" (inattivo): PTCH inibisce fisiologicamente SMO, a sua volta SMO non può inibire le proteine Sufu (suppressor of fused) e Fused, inibitori citoplasmatici del fattore di trascrizione Gli, i quali esercitando un controllo negativo su Gli, impediscono la trascrizione dei geni coinvolti nella proliferazione, sopravvivenza e differenziazione cellulare. "Active" (attivo): quando il segnale viene attivato, in seguito al ligando (Hh), PTCH non inibisce SMO, quest'ultimo migra nel citoplasma e inibisce gli inibitori del fattore di trascrizione Gli. Gli non avendo più l'inibizione migra al nucleo e attiva i geni del segnale di Hedgehog (da Magliano MP, Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:903-11, mod.).



Il recettore Patched (PTCH) agisce da “gate-keeper”, ovvero da soppressore tumorale inibendo la progressione del ciclo cellulare nella fase G1-S, così come nella fase G2-M. Quando è mutato, si ha rapida progressione del tumore.

Mutazioni a carico dei geni codificanti le proteine della via di segnalazione Hedgehog, tali da indurre una riattivazione inappropriata delle stesse, favoriscono lo sviluppo di molte neoplasie, tra cui il BCC e il medulloblastoma³⁰.

Nei BCC, più del 90% dei tumori presentano mutazioni che inattivano Patched (perdita di funzione del gatekeeper, in modo che la via di segnalazione Hedgehog possa essere attivata) o attivano SMO, innescando la via di segnalazione Hedgehog in modo improprio³¹.

Nei pazienti con sindrome di Gorlin-Goltz il gene PTCH1 è mutato, eliminando PTCH come gate-keeper che normalmente inibisce SMO: ne deriva per questi pazienti un elevato rischio di sviluppare carcinomi a cellule basali.

Il vismodegib, il primo inibitore della sintesi della proteina SMO, impedisce l'attivazione della via di segnalazione di Hedgehog. È stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA, USA) e dall'European Medicines Agency (EMA, Europa) in seguito allo studio di fase II ERIVANCE BCC per i pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico.

L'ERIVANCE è uno studio multicentrico, internazionale, di fase II, condotto in pazienti con basalioma avanzato, non operabile, o metastatico, che ha evidenziato l'efficacia del vismodegib, al dosaggio orale di 150 mg/die (1 capsula), nell'indurre risposta terapeutica nel 60,3% dei pazienti con carcinoma a cellule basalioma avanzato (riduzione del tumore secondo la valutazione degli sperimentatori) e nel 48,5% dei pazienti con basalioma metastatico (riduzione del tumore secondo la valutazione degli sperimentatori). Nel 22,2% dei pazienti con basalioma avanzato, la risposta terapeutica è stata completa (riduzione del tumore secondo la valutazione dell'*Independent Review Facility* – IRF).

La durata mediana della risposta è stata di 7,6 mesi sia nel gruppo con tumore avanzato sia in quello con metastasi. Più del 30% dei pazienti è andato incontro a reazioni avverse di tutti i gradi definiti secondo i criteri terminologici standard utilizzati nei trial clinici NCI-CTCAE v3.0 fra cui: spasmi muscolari (74,6%), alopecia (65,9%), disgeusia (58,7%), perdita di peso (50,0%) e affaticamento (47,1%), nausea (34,8%) e diarrea (33,3%) e per lo più di grado moderato o lieve^{32 33}.

In Italia, l'AIFA ha autorizzato l'impiego del farmaco vismodegib nella terapia del carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato e metastatico, per il quale non si ritiene appropriato procedere con intervento chirurgico o con radio terapia³⁴. Il vismodegib (Erivedge®) deve essere prescritto solo da, o sotto la supervisione di, un medico specialista esperto nella gestione dell'indicazione approvata. Il farmaco è teratogeno, può causare morti embrio-fetali o gravi malformazioni congenite e non può essere utilizzato in gravidanza. Per questo motivo è stato sviluppato un Piano di Prevenzione della gravidanza (PPP) e sono richieste misure contraccettive efficaci durante e dopo il trattamento. Per le donne bisogna effettuare un test di gravidanza con cadenza mensile durante il trattamento e utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace e un metodo di barriera durante la terapia e fino a 24 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose. Il vismodegib può essere presente nello sperma, per cui i pazienti di sesso maschile devono sempre usare un preservativo (con spermicida, se possibile) durante la terapia e nei 2 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose. Per ulteriori informazioni sul PPP consultare il sito internet www.erivedge-ppp.net³⁵.

Le determinazioni AIFA G.U. n. 89 del 9/04/2015 e n. 145 del 25/06/2015 prevedono la possibilità di utilizzare vismodegib (Erivedge®) in regime di rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale, previa identificazione di centro di riferimento, per il carcinoma basocellulare metastatico sintomatico e per il carcinoma

basocellulare in stadio localmente avanzato, per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o con radioterapia.

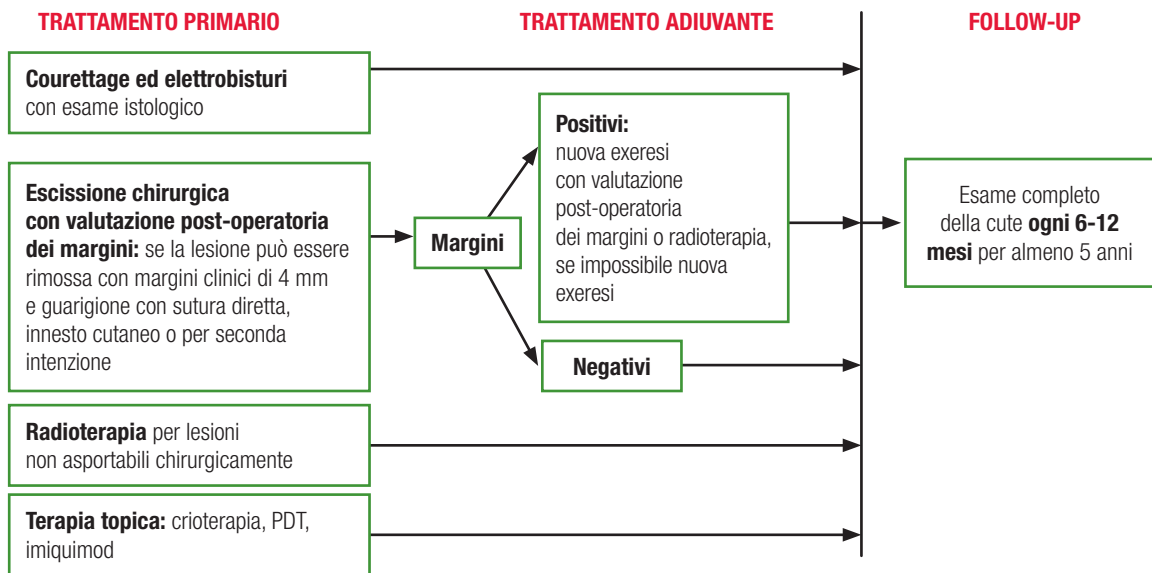
Recentemente, anche il secondo inibitore del pathway di Hedgehog, il Sonidegib, ha ottenuto l'autorizzazione da parte di FDA ed EMA per il trattamento di pazienti con BCC localmente avanzato sulla base dello studio registrativo BOLT³⁶.

Follow-up

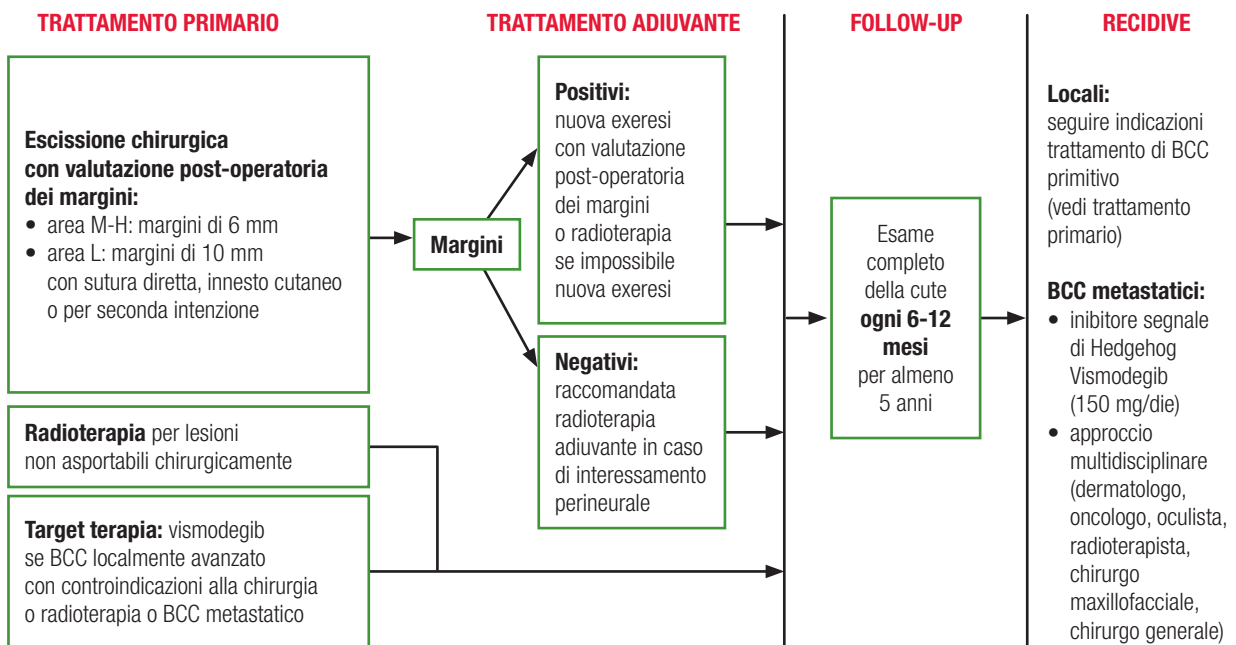
A seguito di un'asportazione di BCC è importante eseguire regolari controlli di follow-up, oltre a fornire adeguate istruzioni al paziente relative all'opportuna protezione solare e auto-esame della cute. Per i BCC sono previsti controlli semestrali o annuali per almeno 5 anni a causa delle possibili recidive tardive (in genere dopo 3 anni). **I pazienti che abbiano ricevuto una simile diagnosi hanno inoltre un rischio più elevato di presentare un secondo BCC (pari al 50% a 5 anni)**³⁷. In caso di recidive locali l'approccio terapeutico è sovrapponibile al trattamento di un BCC primitivo (vedi *Algoritmi decisionali nel trattamento dei BCC*, pagina seguente). Esami strumentali (RX, Ecografie, TC, RM) vanno riservati di regola ai casi nei quali vi sia il sospetto clinico di infiltrazione locale (interessamento di strutture ossee, nervi, orbita e ghiandole parotidi, ecc.) o di metastasi a distanza. **Di fronte a un paziente che non presenti controindicazioni all'assunzione di una simile terapia sistemica (anamnesi positiva per altra neoplasia maligna nei 3 anni precedenti, concomitante chemioterapia come anti-blastici o antibiotici, insufficienza renale cronica in oligo-anuria), gli inibitori del segnale di Hedgehog possono rappresentare una valida opzione terapeutica. Soprattutto in questi casi diventa sempre più importante una gestione multidisciplinare del paziente, che vedrà coinvolti insieme dermatocirurghi, oncologi e radioterapisti, allo scopo di individuare e risolvere ogni volta, caso per caso, problematiche legate alla patologia.**

Algoritmi decisionali nel trattamento dei BCC

BCC a basso rischio



BCC ad alto rischio



Messaggi chiave

1. Il carcinoma basocellulare è il tumore cutaneo più frequente a invasività locale
2. I fattori di rischio maggiormente condizionanti sono la predisposizione genetica e le radiazioni UV, le aree anatomiche più colpite sono la testa e il collo
3. In presenza di una lesione sospetta la diagnosi si basa sulla clinica, la dermatoscopia in molti casi può risultare dirimente
4. L'incidenza dei tumori della pelle è in continuo aumento, pertanto è necessario un maggior coinvolgimento del medico di medicina generale. Un'accurata anamnesi e la comparsa di sanguinamento possono indirizzare verso una corretta diagnosi, rivolgendo il paziente a un approfondimento specialistico in un centro ad alta specializzazione da parte di un team multidisciplinare (chirurgo, dermatologo, oncologo, radioterapista)
5. L'approccio chirurgico è il gold standard affiancato di recente dalle "target therapies" indicate nei pazienti dove non si ritiene appropriato procedere alla chirurgia o radioterapia
6. A seguito dell'asportazione di BCC, il follow-up è molto importante considerando che il paziente ha un rischio più elevato di presentare un nuovo BCC pari al 50% in 5 anni rispetto alla popolazione generale

Bibliografia

- 1 Alam M, Ratner D. *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. N Engl J Med 2001;344:975-83.
- 2 Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. *Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype*. Br J Dermatol 2002;147:41-7.
- 3 Buzzoni C. *AIRTUM Working Group. [Population ageing effect on number of cancer cases: Italian cancer registries data]*. Epidemiol Prev 2011;35:216-21.
- 4 Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. *Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008*. Eur J Cancer 2012;48:2046-53.
- 5 Mohan SV, Chang LA. *advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations*. Curr Dermatol Rep 2014;3:40-5.
- 6 Firnhaber JM. *Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma*. Am Fam Physician 2012;86:161-8.
- 7 Sexton M, Jones DB, Maloney ME. *Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1,039 consecutive neoplasms*. J Am Acad Dermatol 1990;23:1118-26.
- 8 Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, et al. *Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:565-9.
- 9 Al-Niaimi F, Lyon CC. *Linear basal cell carcinoma: a distinct condition?* Clin Exp Dermatol 2011;36:231-4.
- 10 De Giorgi V, Aricò M, Lotti T. *Il melanoma: prevenzione, diagnosi, terapia*. Editoriale Fernando Forlini 2008.
- 11 Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. *Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis*. J Am Acad Dermatol 2010;62:67-75.
- 12 Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, et al. *Vascular patterns in basal cell carcinoma*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:358-61.
- 13 Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, et al. *Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma*. Arch Dermatol 2000;136:1012-6.
- 14 Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. *How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors*. J Am Acad Dermatol 2010;63:377-86.
- 15 Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, et al. *Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas*. J Dermatol Surg Oncol 1986;12:860-5.
- 16 Bale AE, Yu KP. *The hedgehog pathway and basal cell carcinomas*. Hum Mol Genet 2001;10:757-62.
- 17 Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. *Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome*. Cell 1996;85:841-51.
- 18 Pandeshwar P, Jayanthi K, Mahesh D. *Gorlin-goltz syndrome*. Case Rep Dent 2012;2012:247239.
- 19 Batra RS, Kelley LC. *A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer*. Dermatol Surg 2002;28:107-12.
- 20 Lindgren G, Lindblom B, Bratel AT, et al. *Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinomas on the eyelids and medial canthal area. I. Characteristics of the tumours and details of the procedure*. Acta Ophthalmol Scand 2000;78:425-9.
- 21 Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, et al. *Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ*. Dermatol Surg 2006;32:423-5.
- 22 Batra RS, Kelley LC. *A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer*. Dermatol Surg 2002;28:107-12.
- 23 National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer*. NCCN version 1.2015. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf. Accessed: July 29, 2015.
- 24 Telfer NR, Colver GB, Morton CA. *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol 2008;159:35-48.
- 25 Dandurand M, Petit T, Martel P, et al. *Management of basal cell carcinoma in adults clinical practice guidelines*. Eur J Dermatol 2006;16:394-401.
- 26 Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR, et al. *Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas*. J Am Acad Dermatol 2005;53:464-8.
- 27 Lawrence CM. *Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma*. Clin Exp Dermatol 1999;24:130-3.

- ²⁸ Finizio L, Vidali C, Calacione R, et al. *What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas?* Tumori 2002;88:48-52.
- ²⁹ Foley P. *Clinical efficacy of methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in basal cell carcinoma and solar keratosis.* Australas J Dermatol 2005;46:S8-10; discussion S23-5.
- ³⁰ Wicking C, McGlinn E. *The role of hedgehog signalling in tumorigenesis.* Cancer Lett 2001;173:1-7.
- ³¹ Zhang H, Ping XL, Lee PK, et al. *Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma.* Am J Pathol 2001;158:381-5.
- ³² Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma.* N Engl J Med 2012;366:2171-9.
- ³³ Dessinioti C, Plaka M, Stratigos AJ. *Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial.* Future Oncol 2014;10:927-36.
- ³⁴ Erivedge®. *Riassunto caratteristiche del Prodotto.*
- ³⁵ *Scheda tecnica prodotto e portale prevenzione gravidanza.* www.erivedge-ppp.net.
- ³⁶ Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. *Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial.* Lancet Oncol 2015;16:716-28.
- ³⁷ van Iersel CA, van de Velden HV, Kusters CD, et al. *Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up.* Br J Dermatol 2005;153:1078-80.

Damiano Parretti¹, Gaetano D'Ambrosio²

¹ Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG; ² Area Cardiovascolare SIMG, Presidente Regionale SIMG Puglia

Riconoscere e valutare lo scompenso cardiaco: dalla clinica alla diagnostica di laboratorio e strumentale

Lo scompenso cardiaco (SC) è una condizione morbosa cronica, conseguente principalmente a cardiopatia ischemica o ipertensiva, responsabile di circa 250.000 morti all'anno negli Stati Uniti e 300.000 in Europa^{1,2}, ed è una delle malattie cardiovascolari a maggior prevalenza e costo assistenziale. La prevalenza globale è stimata tra 1 e 3%, con una quota di ultra 70enni pari al 7,5%; la prevalenza nelle fasce di età oltre 80 anni è stimata intorno al 10%. In Italia, lo studio ILSA (Studio Italiano Longitudinale sull'Invecchiamento), condotto su un campione randomizzato di anziani, conferma una prevalenza, clinicamente accertata, del 5% circa tra i 65-69 anni, che raggiunge il 12% negli ultraottantenni³. A rendere conto di come ci sia un'estensione di prevalenza nelle fasce d'età avanzate, riportiamo i dati dell'VIII Report Health Search, in linea con i precedenti dati citati, nella Figura 1.

Nella Consensus Conference sullo SC del 2006 sono state rilevate, su una popolazione di 10,4 milioni di abitanti in sei regioni italiane, una prevalenza dell'1,22%, un tasso di letalità del 15,4% e un'età media dei ricoverati di 77 anni⁴.

Secondo la definizione di Braunwald, lo SC è uno stato fisiopatologico in cui il cuore è incapace di pompare sangue (ridotta portata cardiaca) in modo tale da soddisfare le esigenze metaboliche dei tessuti.

Un'adeguata formazione sulla gestione

dello SC è fortemente rilevante e pertinente nell'ambito della Medicina Generale.

È rilevante per la elevata disabilità e mortalità a cui sono soggetti i pazienti affetti, perché questa patologia rappresenta il punto di arrivo di molte patologie cardiache, perché la sua prevalenza è in aumento anche in considerazione dell'innalzamento della vita media della popolazione, perché rappresenta una notevole fonte di spesa per il servizio sanitario nazionale.

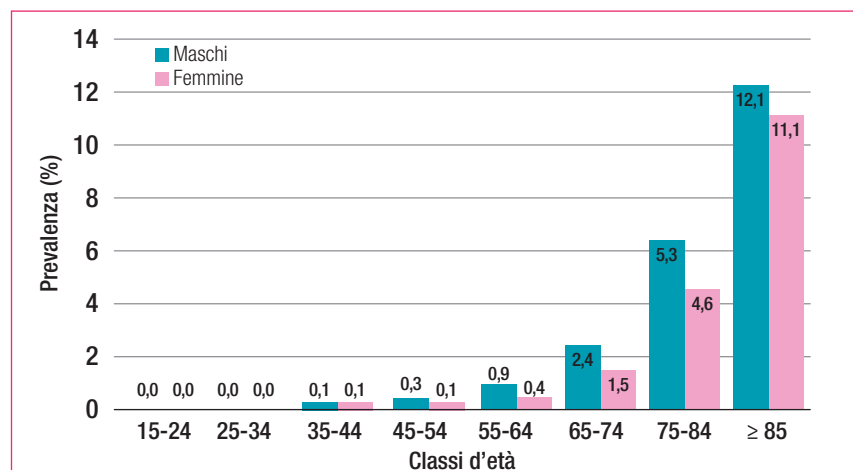
È pertinente perché il sospetto diagnostico, le richieste necessarie per l'iter diagnostico e la terapia delle forme meno gravi sono in gran parte di competenza del medico di medicina generale (MMG) o comunque lo vedono coinvolto; nelle forme più gravi il

MMG è ugualmente coinvolto, per gli aspetti inerenti la gestione domiciliare.

Lo SC può manifestarsi con quadri clinici di volta in volta molto diversi, tanto che le linee guida AHA (*American Heart Association*)/ACC (*American College of Cardiology*)⁵ riportano che "Le manifestazioni principali dello SC sono dispnea e affaticamento, che possono limitare la tolleranza allo sforzo, e ritenzione di fluidi, che può indurre congestione polmonare ed edema periferico. Questi disturbi possono interferire con la capacità funzionale peggiorando la qualità di vita dei soggetti affetti, per quanto potrebbero non costituire la nota dominante del quadro clinico. Alcuni pazienti dimostrano ridotta tolleranza

FIGURA 1.

Prevalenza "lifetime" di SC: analisi per sesso e fasce d'età.



allo sforzo ma scarsa evidenza di ritenzione di fluidi, mentre altri sviluppano principalmente edema e dispnea, e affaticamento in misura inferiore”.

Per questo motivo, legato al differente esordio e alle differenti manifestazioni cliniche, questa patologia è da ritenersi insidiosa, come appare nella Figura 2.

Nella Consensus Conference, in precedenza citata, si afferma che “l'impostazione diagnostica nel sospetto clinico di SC è compito del MMG, che è il primo consulente e referente del paziente in caso di comparsa di sintomi, a meno di situazioni di instabilità clinica che richiedano interventi in tempi brevi”.

FIGURA 2.
Lo SC, patologia insidiosa.



La valutazione clinica iniziale

I compiti del MMG sono prima di tutto quelli di identificare i sintomi e i segni di SC e di raccogliere un'anamnesi mirata a identificare eventuali patologie cardiache o non cardiache (diagnosi differenziale) che possono essere causa di scompenso. Dato che il quadro clinico dominante può essere rappresentato alcune volte da fenomeni congestivi, altre volte da fenomeni legati alla bassa portata, riportiamo in modo riassuntivo nella Tabella I i sintomi e i segni delle due distinte manifestazioni cliniche.

La diagnosi clinica ottenuta con criteri basati sui segni e sui sintomi è abbastanza specifica, ma decisamente poco sensibile e inadeguata a identificare molti pazienti che potrebbero giovare di una terapia mirata. I sintomi e i segni sono importanti per suggerire la possibile esistenza di SC, ma il sospetto clinico deve essere suffragato da dati più obiettivi.

In effetti una delle maggiori criticità gestionali è rappresentata dagli errori nell'impostazione diagnostica legati al mancato riconoscimento dello scompenso o alla diagnosi di scompenso in soggetti non affetti da questa condizione. La mancata diagnosi in soggetti sintomatici è un evento non frequente.

Le maggiori difficoltà sono legate alla sovradiagnosi (molto spesso il sospetto diagnostico non viene confermato in ambiente specialistico); il fenomeno interessa soprattutto i casi con sintomatologia e obiettività meno tipiche.

Per evitare gli errori più frequenti, ricordiamo che:

- occorre sempre verificare possibili patologie respiratorie, patologie renali o anemia;
- l'obesità può essere l'unica causa di dispnea;

- i soli rantoli polmonari, senza altri elementi obiettivi cardiologici, generalmente non indicano scompenso;
- la sola dispnea, senza altri elementi obiettivi cardiologici, generalmente non indica scompenso.

Per poter valutare clinicamente in modo idoneo un paziente con storia clinica e sintomi compatibili con questa patologia, occorre verificare con un adeguato e accurato esame obiettivo un set minimo di dati:

- rilevazione del peso del paziente (unitamente a un diario delle variazioni di peso, molto utile in Medicina Generale);
- misurazione della pressione arteriosa;
- palpazione dei polsi;
- auscultazione di cuore e torace;
- misurazione della frequenza respiratoria a riposo con paziente seduto e con paziente supino;
- valutazione di eventuale reflusso addo-

TABELLA I.
Sintomi e segni di SC.

Congestione		Bassa portata	
Sintomi	Segni	Sintomi	Segni
Dispnea da sforzo Ortopnea Dispnea parossistica notturna Nicturia Oliguria Nausea, dolore o tensione addominale	Edemi declivi Turgore giugulare Epatomegalia da stasi Versamento pleurico Ascite Stasi polmonare	Stanchezza Facile faticabilità	Confusione mentale (soprattutto negli anziani) Dimagrimento (fino alla cachessia) Pallore e segni di ipoperfusione cutanea

mino-giugulare, ed esame obiettivo addominale;

- ricerca di edemi declivi.

La diagnostica di laboratorio e strumentale

La storia clinica e i rilievi dell'esame obiettivo, pur fondamentali nella valutazione del paziente con SC non forniscono tutte le informazioni necessarie per gestire il paziente in modo appropriato. Il ricorso alla diagnostica strumentale e di laboratorio è inevitabile con l'obiettivo di:

- confermare la diagnosi e precisarne le caratteristiche (frazione di eiezione ridotta o preservata);
- definire la patologia di base;
- valutare comorbilità rilevanti (insufficienza renale, anemia, ecc.);
- seguire il paziente nel tempo, stimare la prognosi, guidare la terapia farmacologica.

Una trattazione esaustiva della diagnostica di laboratorio e strumentale relativa allo SC va molto al di là degli obiettivi di questo articolo. Ci limiteremo pertanto a considerare alcuni aspetti che maggiormente riguardano il ruolo svolto dal MMG.

Esami di laboratorio routinari

Tra gli esami di laboratorio comunemente richiesti nel paziente cardiopatico, sono particolarmente utili:

- potassiemia e sodiemia: soprattutto per monitorare l'effetto di farmaci (diuretici, ACE-inibitori, sartani, anti-aldosteronici, FANS);
- creatinina e valore stimato (con le formule) della velocità di filtrazione glomerulare: per monitorare la funzione renale;
- emocromo e ferritina: l'anemia è un importante fattore prognostico negativo nei pazienti con scompenso; può essere dovuta a fattori extracardiaci, soprattutto l'insufficienza renale cronica, ma può essere determinata, con vari meccanismi (emodiluizione, riduzione della produzione di eritropoietina, depressione midollare), dallo stesso scompenso;
- indici di funzione tiroidea (TSH): una disfunzione tiroidea può simulare o causare lo SC o essere provocata dalla terapia (amiodarone).

Dosaggio dei peptidi natriuretici

L'introduzione in clinica del dosaggio dei peptidi natriuretici (PN), in particolare del BNP e il suo frammento inattivo NT-proBNP, rappresenta una delle maggiori novità nel campo dello SC nell'ultimo decennio. I peptidi natriuretici sono prodotti dai cardiomiociti in risposta allo stress di parete ed esercitano una azione vasodilatatrice e natriuretica. La loro concentrazione plasmatica aumenta nei pazienti con SC e si modifica in funzione della severità della compromissione funzionale e dell'efficacia della terapia. Per questo il loro dosaggio è stato proposto a scopo diagnostico, prognostico e di monitoraggio. Inizialmente utilizzati in ambito ospedaliero nei pazienti in fase acuta, sono oggi considerati utili anche nella gestione territoriale dei pazienti con scompenso cronico. Particolarmente interessante, nell'ottica del MMG, è il loro utilizzo a scopo diagnostico, in particolare per escludere la diagnosi di scompenso. In Medicina Generale, infatti, i sintomi (affaticamento, dispnea, edemi, ecc.) che possono far pensare allo SC sono di frequente riscontro e lo spettro di condizioni che possono determinarli è molto più ampio di quanto accada in ambiente specialistico. D'altra parte, l'accesso all'ecocardiografia sul territorio è spesso limitato e/o gravato da lunghe liste di attesa. Il dosaggio dei PN è caratterizzato da una buona sensibilità

diagnostica ma da una specificità limitata. Il potere predittivo negativo è molto elevato; questo significa che un valore considerato normale consente di escludere con sufficiente certezza l'origine cardiaca dei sintomi e orientare il medico verso altre possibili diagnosi, evitando in molti casi il ricorso alla ecocardiografia. Le linee guida europee⁶ consigliano, nei pazienti ambulatoriali, soglie diagnostiche più basse (BNP < 35 pg/mL, NT-proBNP < 125 pg/mL) di quelle a cui si fa riferimento in pronto soccorso (BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL). Nell'utilizzare questi criteri bisogna tener conto delle numerose condizioni che possono determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei PN (Tab. II), del fatto che le concentrazioni tendono ad aumentare con l'età ma che, al contrario, sono più basse nei soggetti obesi e che si riducono anche per effetto della terapia farmacologica. Per questo, l'utilizzo dei PN a scopo diagnostico dovrebbe essere riservato ai pazienti non in terapia.

Oltre alla diagnosi, il dosaggio dei PN è molto utile anche ai fini prognostici. Particolarmente importante è il valore riscontrato alla dimissione dopo un ricovero per riacutizzazione⁷ (Tab. III) e il successivo monitoraggio che, in presenza di incrementi significativi (oltre il 30%), può consentire di individuare precocemente le fasi di instabilizzazione ed evitare le reospedalizzazioni. Non vi sono, invece, sufficienti evidenze a

TABELLA II.

Possibili cause di valori elevati di peptidi natriuretici.

Cardiache	Non cardiache
SC	Età avanzata
Sindrome coronarica acuta	Anemia
Cardiomiopatie	Insufficienza renale
Ipertrofia ventricolare	Cirrosi epatica
Valvulopatie	Sindrome delle apnee ostruttive
Malattie del pericardio	Polmonite, BPCO
Fibrillazione atriale	Iperensione polmonare, embolia polmonare
Miocardite	Patologie critiche (sepsi, ustioni)
Cardiochirurgia	Diabete
Cardioversione	Chemioterapia

TABELLA III.Valore prognostico dei PN alla dimissione ⁷.

BNP	NT-proBNP	Significato
< 250 pg/ml	< 1000 pg/ml	Basso rischio
250-500 pg/ml	1000-5000 pg/ml	Medio rischio
> 500 pg/ml	> 5000 pg/ml	Alto rischio

sostegno dell'utilizzo del dosaggio dei PN per guidare la terapia farmacologica.

In conclusione, il dosaggio dei PN è uno strumento di grande interesse nell'ambito delle cure primarie che merita di essere maggiormente conosciuto e utilizzato. Una recente survey condotta in ambito SIMG ⁸, infatti, ha dimostrato che questo strumento diagnostico non è ancora entrato nell'utilizzo routinario da parte del MMG e che la sua disponibilità e rimborsabilità sul territorio è ancora fortemente disomogenea.

Elettrocardiogramma

Sebbene non esistano anomalie elettrocardiografiche specifiche, l'ECG è considerato uno strumento diagnostico indispensabile per la valutazione del paziente con SC. In primo luogo, infatti, come per i PN, l'ECG ha un rilevante valore predittivo negativo; soprattutto nei pazienti con manifestazioni acute, la totale assenza di anomalie elettrocardiografiche rende molto meno probabile l'origine cardiaca

dei sintomi. Il riscontro di varie anomalie (Tab. IV) può fornire indizi sulla eziologia dello scompenso (ad es. ipertrofia del ventricolo sinistro, onde Q da pregressa necrosi, fibrillazione atriale), suggerire eventuali fattori precipitanti (ad es. aritmie), dare indicazioni sulla terapia (ad es. farmaci per il controllo della frequenza cardiaca, elettrostimolazione in caso di blocco AV, pacing biventricolare in presenza di blocco di branca sinistra).

TABELLA IV.

Anomalie elettrocardiografiche nello SC.

Anomalia	Cause	Implicazioni cliniche
Tachicardia sinusale	Scompenso, anemia, febbre, ipertiroidismo	Valutazione clinica ed ematochimica
Bradycardia sinusale	Farmaci (beta-bloccanti, digossina, ivabradina, calcio antagonisti, antiaritmici), Ipotiroidismo, Malattia del nodo del seno	Rivedere la terapia farmacologica Approfondimento diagnostico
Tachicardia atriale, flutter, fibrillazione	Scompenso, Infarto, Iperitiroidismo, Malattia mitralica	Terapia bradicardizzante, antitrombotica, cardioversione, termoablazione
Aritmie ventricolari	Cardiopatía ischemica, Infarto miocardico, miocardite, alterazioni elettrolitiche, tossicità digitalica	Esami di laboratorio, ecocardiografia, coronarografia, studio elettrofisiologico, defibrillatore impiantabile
Segni di ischemia / necrosi (onde Q)	Infarto miocardico, cardiomiopatía ipertrofica, pre-eccitazione	Ecocardiografia, eventuale coronarografia
Ipertrafia del VS	Iperensione, valvopatía aortica, cardiomiopatía ipertrofica	Ecocardiografia
Disturbi della conduzione Atrio-Ventricolare	Infarto miocardico, tossicità da farmaci	Revisione della terapia, possibile impianto PM
Basso voltaggio del QRS	Obesità, enfisema, versamento pericardico, amiloidosi	Ecocardiografia, Rx torace
BBS con durata del QRS > 120 ms	Desincronizzazione ventricolare	Valutazione ecografica ed eventuale pacemaker biventricolare e/o defibrillatore impiantabile

Ecocardiogramma

Inteso come l'insieme di tutte le tecniche di imaging cardiaco basate sugli ultrasuoni (ecografia bi- e tri-dimensionale, Doppler pulsato e continuo, color Doppler, Doppler tissutale), è l'esame diagnostico di riferimento. Ripetibile, di costo contenuto, relativamente accessibile, esso fornisce una grande quantità di informazioni utili per la gestione del paziente con scompenso.

In primo luogo, l'ecocardiogramma consente un'ottima rappresentazione della anatomia del cuore e delle eventuali anomalie strutturali, fornendo informazioni preziose per il riconoscimento delle condizioni patologiche (valvulopatie, difetti congeniti, alterazioni delle sezioni destre, malattie del pericardio, alterazioni distrettuali della contrattilità conseguenti a necrosi miocardica, ecc.) che hanno condotto allo scompenso.

Inoltre, mediante l'ecocardiogramma è possibile ricavare indici di funzione sistolica e diastolica che ci permettono di riconoscere e quantificare il deficit funzionale.

Il principale di questi indici è rappresentato dalla frazione di eiezione (FE), ovvero dalla percentuale del volume ematico contenuto del ventricolo sinistro al termine della diastole che viene espulsa durante la sistole successiva. In condizioni normali la FE è superiore al 50%. Nei pazienti con scompenso, il deficit contrattile può

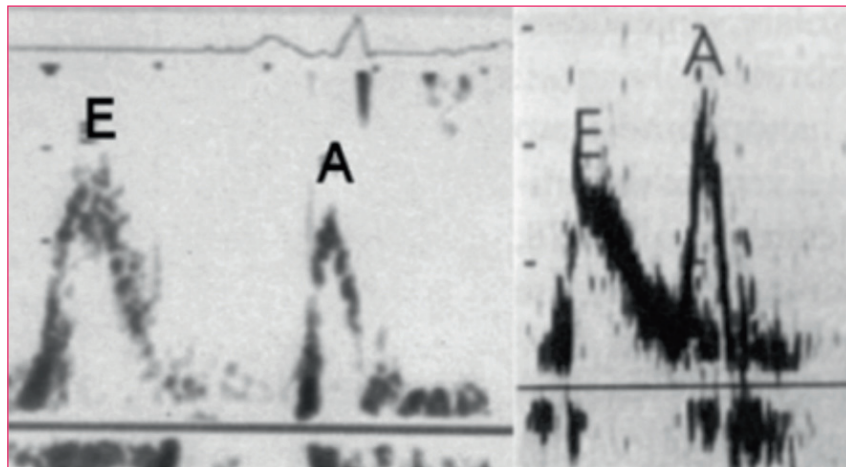
accompagnarsi a una compromissione significativa della frazione di eiezione; non vi è un consenso unanime sulla soglia diagnostica tuttavia generalmente si ritiene compromessa una $FE \leq 40\%$. Nei pazienti con questa caratteristica prevale il deficit della funzione sistolica e pertanto si parla di "SC con Frazione di Eiezione Ridotta" (HF-rEF). In altri pazienti, il quadro clinico dello SC si accompagna a valori di FE normali o solo modestamente ridotti. In questi casi prevale il deficit della funzione diastolica e si parla di "SC con Frazione di Eiezione Preservata" (HF-pEF). Il deficit della funzione diastolica può essere documentato e quantificato⁹ mediante parametri ecocardiografici la cui valutazione esula dagli obiettivi di questo articolo e dalle competenze del MMG. Il parametro che più frequentemente viene riportato nei referti è la cosiddetta "inversione del rapporto E/A" (Fig. 3). In condizioni normali la velocità di riempimento del ventricolo sinistro (onda E) è massima all'inizio della diastole, durante la fase di riempimento rapido, per poi decrescere rapidamente e raggiungere un secondo picco (onda A), di minore ampiezza, alla fine della diastole, per effetto della sistole atriale. In presenza di un alterato rilasciamento della camera ventricolare, l'afflusso di sangue in protodiastole rallenta; ciò determina una compensazione da parte del contributo atriale che si manifesta con un aumento

dell'ampiezza dell'onda A. L'inversione del rapporto E/A connota il primo dei tre gradi di disfunzione diastolica ma non andrebbe valutata isolatamente perché poco specifica e di frequente riscontro in soggetti di età avanzata, anche in assenza di una significativa cardiopatia. La severità della eventuale compromissione della funzione diastolica, frutto di una complessa valutazione multi-parametrica, dovrebbe essere esplicitata in modo chiaro nella documentazione cardiologica destinata al MMG⁷ in quanto costituisce un importante fattore prognostico.

L'ecocardiogramma, quindi, è una metodica di grande utilità e ricca di informazioni utili anche per il MMG. I suoi limiti sono rappresentati dalla variabile qualità delle immagini determinata dalla abilità dell'operatore, dalle caratteristiche della strumentazione, dalla costituzione fisica del paziente e dalla presenza di patologie concomitanti che, come la BPCO, possono determinare una riduzione della finestra acustica e alterare la trasmissione degli ultrasuoni. Nei pazienti nei quali la fattibilità dell'ecocardiografia transtoracica è limitata, è possibile ricorrere all'ecocardiografia trans-esofagea o a metodiche di immagine e/o funzionali alternative (scintigrafia, RMN).

FIGURA 3.

Esame Doppler della velocità di flusso trans-mitralico per la valutazione del rapporto E/A, normale a sinistra, invertito a destra.



Messaggi chiave

Competenze indispensabili per il MMG

1. Individuare i pazienti a rischio di SC
2. Rilevare precocemente i sintomi e i segni attribuibili allo scompenso
3. Riconoscere le principali anomalie elettrocardiografiche e distinguere un ECG normale
4. Utilizzare in modo appropriato il dosaggio dei peptidi natriuretici
5. Interpretare correttamente il significato clinico della frazione di eiezione e della eventuale compromissione della funzione diastolica del ventricolo sinistro

Bibliografia e sitografia

- ¹ McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, et al. *Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden*. Eur Heart J 1998;19(Suppl P):9-16.
- ² Lee WC, Chavez Y, Backer T, et al. *Economic burden of heart failure: a summary of recent literature*. Heart & Lung 2004;33:362-71.
- ³ The ILSA Working Group. *Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses*. Int J Epidemiol 1997;26:995-1002.
- ⁴ Consensus Conference (2006). *Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco*. G Ital Cardiol 2006;7:387-432.
- ⁵ Clyde WY, Mariell KBB, Butler J, et al. *2013 ACCF/AHA guideline for the management of Heart Failure*. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-e239.
- ⁶ McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J 2012;33:1787-47.
- ⁷ ANMCO Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. *Minimal data set alla dimissione per il medico di medicina generale*. <http://www.anmco.it/pages/entra-in-anmco/aree-anmco/area-scompenso-cardiaco/documenti-e-utility/minimal-data-set-alla-dimissione>.
- ⁸ D'Ambrosio G, Parretti D, De Maria R, et al. *I peptidi natriuretici per la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco: un ponte fra medicina generale e cardiologia?* G Ital Cardiol 2015; in press.
- ⁹ Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*. Eur J Echocardiogr 2009;10:165-93.