

M.D.

M E D I C I N A E D O C T O R

Anno XXI, numero 3 - 20 aprile 2014

Poste Italiane Spa - Sped. in abb. Postale - D.L. 353/2003 (conv. In 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Milano - Direttore responsabile: Dario Passoni - ISSN 1123 8631

IN QUESTO NUMERO

PROFESSIONE

14

**Diritto di revoca,
un meccanismo che inficia
la relazione tra medico
e paziente**

DOCUMENTI

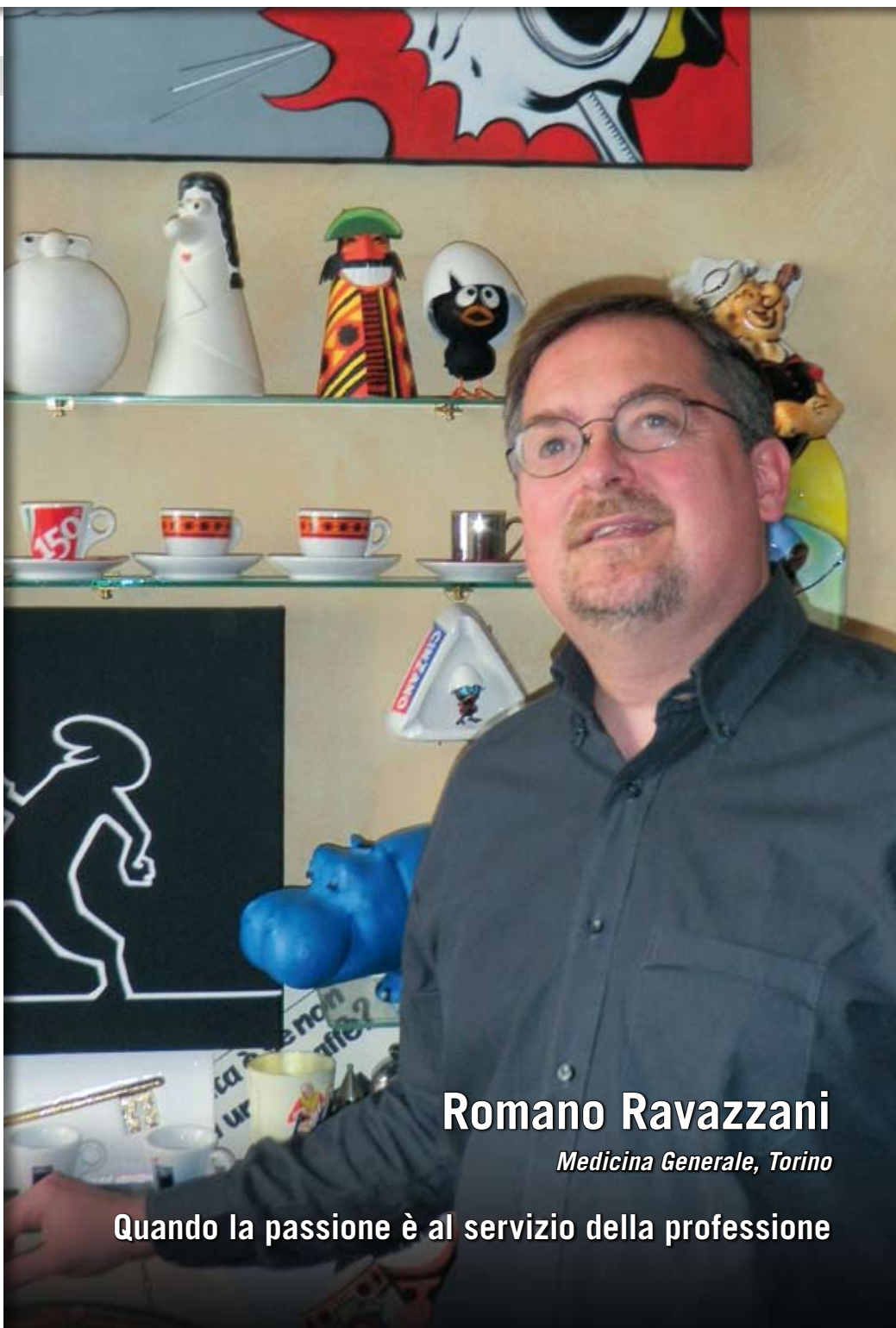
40

**L'aggiornamento delle linee
guida italiane sulla profilassi
antimalarica**

ESPERIENZE

44

**Prevenzione
del piede diabetico:
il Chronic Care Model**



Romano Ravazzani

Medicina Generale, Torino

Quando la passione è al servizio della professione

M.D.

MEDICINAE DOCTOR

M.D. Medicinae Doctor

Reg. Trib. di Milano n. 527 del 8/10/1994
ROC n.4120

Direttore Responsabile

Dario Passoni

Comitato di Consulenza di M.D.

Massimo Bisconcini, Claudio Borghi,
Nicola Dilillo, Giovanni Filocamo,
Massimo Galli, Mauro Marin,
Carla Marzo, Giacomo Tritto

Redazione

Patrizia Lattuada
Anna Sgritto
Elisabetta Torretta

Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

Pubblicità

Teresa Premoli
Sara Simone

Passoni Editore s.r.l.

Via Boscovich, 61 - 20124 Milano
Tel. 02.2022941 (r.a.)
Fax 02.202294333
E-mail: info@passonieditore.it
www.passonieditore.it

Amministratore unico

Dario Passoni

Costo di una copia: 0,25 €
A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72
n° 633 e del DPR 28/12/72
il pagamento dell'IVA è compreso
nel prezzo di vendita

Stampa: Tiber SpA - Brescia

In questo numero

ATTUALITÀ

- **Prima pagina**
Quando la passione è al servizio della professione 5
- **Prospettive**
Territorio della Salute, aspetti organizzativi e scenari futuri 6
- **Contrappunto**
Padova: accordo aziendale "folle" e Fimmg non firma 8
- **Professione**
Diritto di revoca: un meccanismo che inficia la relazione tra medico e paziente 14
- **Focus on**
Il rapporto di lavoro del medico convenzionato tra norme e sentenze 22
- **Tribuna**
Il nostro futuro è una chimera 24

AGGIORNAMENTI

- **Gastroenterologia**
Ripristinare gli enzimi risolve il discomfort intestinale 28
- **Cardiologia**
Nuova classificazione anamnestica per le cardiomiopatie 29
- **Neurologia**
Memoria ed epilessia, è fondamentale il ruolo del Mmg 30
- **Prevenzione cardiovascolare**
Il "valore aggiunto" delle cure parodontali 31
- **Endocrinologia**
Terapia con ormoni tiroidei: problemi e possibili soluzioni 32
- **Farmaci**
Si allarga il ventaglio delle terapie nell'epatite C 33
- **Iipertensione arteriosa**
Valori diversi di PAS nelle due braccia predicono eventi futuri 34
- **Medicina di genere**
Ictus al femminile, si sopravvive meno e male 35
- **Terapia antalgica**
Prescrivere con appropriatezza nel dolore lieve-moderato 36

CLINICA E TERAPIA

- **Documenti**
Aggiornate le linee guida italiane sulla profilassi antimalarica 40
- **Rassegna**
Metodo psicologico di Simonton, mente, corpo, emozioni, guarigione 42
- **Esperienze**
Prevenzione del piede diabetico: il Chronic Care Model 44
- **Farmaci**
Basi dell'efficacia clinica del D-mannosio
e dell'estratto di melagrana nelle infezioni urinarie 52
- **Monitor** 62

Quando la passione è al servizio della professione

Studio di un Mmg. Sala d'aspetto. Il paziente attende seduto il suo turno. L'occhio vaga inerte dalla parete, alla pianta vicino alla finestra, alla pigna di riviste sul tavolino. Ne sfoglia una, poi la posa. Cerca gli occhi di un altro che attende come lui. Iniziano a parlare del tempo, di quest'influenza che è in giro e non passa più e i dolori, i problemi, le preoccupazioni...

E se l'attesa fosse anche un'occasione per guardare qualcosa di bello, per emozionarsi, per riflettere? L'idea è balenata in mente a un Mmg di Torino, **Romano Ravazzani**, che ha trasformato il suo ambulatorio, in via Vassalli Eandi, in uno spazio in cui ospitare opere di giovani artisti. Ha chiamato il suo studio "Ambulatorio dell'Arte" (www.ambulatoriodellarte.eu) e, due volte all'anno, rinnova le opere esposte sulla base di un tema scelto da lui. L'argomento trattato ora, per esempio, è "il tempo" e ha come titolo: *"Il tempo nelle nostre mani"*.

"Tutto è iniziato un paio di anni fa - racconta Ravazzani. "Avevo un radiatore (sic!), nello studio, su cui appiccicavo frasi, brevi testi, riflessioni. Spesso i pazienti entrando mi parlavano di una frase che avevano appena letto, me ne chiedevano una copia, magari proprio quella serviva da spunto per introdurre l'argomento della loro visita".

La riflessione che viene da fare è che il paziente, la persona che aspetta fuori dallo studio medico, porta con sé il suo bagaglio di vita, di esperienze, di preoccupazioni, di aspettative, di speranze, e questo è tutto materiale che, avendone accesso almeno un po', il medico può utilizzare per facilitare la comunicazione col suo paziente e, perché no?, aiutarlo nel suo processo di guarigione. Allora si comprende come, per esempio, l'opera di Luisa Valentini "Il soffione", che sto esponendo nella sala d'aspetto, può suggerire come la vita può cambiare in un attimo, in un soffio di vento, e può diventare però qualcos'altro, dando vita ad altri soffioni. O anche l'opera di Carlo D'Oria, che mostra un cesto che contiene vecchi ingranaggi abbandonati, ognuno dei dentini che rappresenta un uomo, ormai dismesso con l'ingranaggio di cui faceva parte: quante persone si ritrovano adesso in questa situazione? "Molti dei miei pazienti - continua Ravazzani - partendo dall'opera d'arte che hanno appena visto, trovano il modo di parlarmi di alcuni temi molto intimi, che probabilmente non avrebbero forse tirato fuori" sgretolando così quel muro di imbarazzo, di silenzio ("da cosa inizio?") che rende talvolta più difficile l'inizio della consultazione.

L'opera d'arte trova in questo frangente la sua funzione originaria di destare emozioni, la sua azione catartica di estrarre situazioni emotive che l'inconscio e l'animo umano conoscono bene, ma che spesso rimangono sepolte senza poter affiorare in superficie e qui poter essere comunicate e gestite. La rappresentazione artistica può rispecchiare infatti un proprio problema, agli occhi del paziente. Vederlo rappresentato in un modo che comunica direttamente all'inconscio - prerogativa delle opere d'arte di buona qualità - può consentire di trovare l'appiglio per viverlo diversamente, se non per superarlo.

È così che una passione - come quella per l'arte del dott. Ravazzani, ma può essere qualunque altra, se usata con criterio - può essere messa al servizio di una professione, come quella medica, in cui l'aspetto umano - a cui le passioni attingono - riveste un ruolo che può essere decisivo nella sua buona riuscita.



Attraverso
il presente QR-Code
è possibile ascoltare
con tablet/smartphone
l'intervista a
Romano Ravazzani

Territorio della Salute, aspetti organizzativi e scenari futuri

Considerazioni su un possibile futuro scenario delle Cure primarie. Una vision che prende forma partendo da quanto indicato dall'Atto d'Indirizzo, dalla bozza contrattuale Sisac e da proiezioni di economia socio-sanitaria

Alessandro Chiari

Responsabile del CSPA - Centro Studi Programmazione Sanitaria e Segretario Regionale SMI-Emilia Romagna

Se andiamo a ipotizzare una progettazione territoriale per aree vaste, supportata da una rete ospedaliera assistenziale per acuti (strutturata secondo un architettura *Hub and Spoke* e criteri di Alta Intensità di cure), la dobbiamo pensare basata su una rete delle Case della Salute (CdS).

Rete a cui si affiancano una serie di strutture intermedie per l'assistenza domiciliare e residenziale, dove la Continuità Assistenziale ne sia al servizio con il compito di operare sulle urgenze di bassa intensità affiancandosi all'Emergenza Territoriale e PS (che rimangono le strutture idonee all'urgenza di alta intensità).

► Le Case della Salute: la dorsale territoriale

Le CdS potrebbero diventare il presidio fondamentale del territorio ed essere organizzate secondo un criterio di offerta assistenziale, differenziandole (come nel modello Emiliano) in base ad una crescente complessità strutturale, nel senso dell'offerta di servizi socio-sanitari in grado di erogare. Le piccole e le medie possono essere edificate attorno ad una (o più) medicine di gruppo. Invece, per non creare squilibri tra medici e pazienti e per preservare le caratteristiche dei criteri essenziali ed ubiquitari di assistenza sanitaria, la CdS "grande" dovrebbe poter offrire tutti i servizi socio sanitari integrati essendo il riferimento di un bacino di utenza

(Ncp/Aft) e non dovrebbe incorporare una medicina di gruppo, ma prevedere piuttosto, in essa, una turnazione di tutti gli Mmg afferenti territorialmente a tale struttura senza un nucleo di Mmg prefissato.

► Differenti modelli territoriali

In ogni caso è chiaro che tutto ciò può valere per le aree urbane mentre bisognerebbe che rimanesse affiancato, al sistema delle CdS, un minimo complesso di ambulatori di medicina generale territoriale organizzata (per mantenere il presidio territoriale ubiquitario), ma secondo un modello a raggiera che comunque graviti intorno ad una CdS (una sorta di sistema ibrido adatto a zone extra urbane ed in particolar modo nelle zone montane). In questo sistema organizzativo potremmo ipotizzare quattro differenti livelli: *urban*, *suburban*, *country* e *mountain*. Su questi quattro livelli bisognerebbe anche modellare il servizio di Continuità Assistenziale che potrebbe operare secondo modalità diverse a seconda del contesto territoriale in cui si trovasse dislocato.

► Letti a bassa intensità

La CdS-grande è quindi idonea, non solo a contenere la sede e soprattutto gli ambulatori della CA, ma anche ad incorporare letti a bassa intensità di cure, una farmacia ed un minimo locale dedicato

all'emergenza (PS-Fast). Sarebbe poi irrinunciabile il fondamentale contributo della Pediatria e della Specialistica Ambulatoriale, nonché la necessaria dotazione strumentale e di risorse e personale Infermieristico.

Le Cds inoltre dovrebbero essere strutture fortemente quartierizzate e, conseguentemente, anche il bacino di utenza dovrebbe essere assolutamente quartierizzato: pertanto ipotizzando il *ruolo di accesso unico* alla convenzione, con un'unica zona carente, tra CA e Mmg, non dovrebbe essere possibile un'acquisizione assistenziale di cittadini extra tale territorio. Il ruolo unico comporterebbe anche una graduale riduzione delle ore di CA in relazione all'aumento delle scelte come Mmg, strutturando un limite a 800/1.000 assistiti con un massimale Mmg fissato a 1.500.

► Il General Hospital

Le CdS gestite dai medici di medicina generale potrebbero realizzare un vero e proprio *General Hospital* (GPH). In questa configurazione organizzativa, il medico potrebbe gestire la lungodegenza, assistendo direttamente il proprio paziente, avvalendosi delle caratteristiche diagnostico - clinico - riabilitative di tali strutture in collaborazione con i colleghi ospedalieri, integrando nel proprio bagaglio operativo, *day hospital* ed altre modalità operative come quei sistemi di analisi, gestione ed indirizzo, una volta complessi, ma ora alla portata anche del generalista, quali l'audit clinico e percorsi diagnostico terapeutici, e quant'altro (carte dei servizi, protocolli di accoglienza, carte dei valori). È chiaro che anche la CA erediterebbe queste nuove complessità e

necessiterebbe di essere appositamente formata per adeguarne la professionalità.

► Format e setting operativo

Quindi il *format* (sistema operativo) potrebbe essere rappresentato da un contenitore *hardware* (CdS) che necessita nello stesso tempo di una programma prestazionale (*software*) costruito su criteri prettamente assistenziali frutto della reale attività erogata. Solo in questo modo l'ambulatorio del generalista potrebbe diventare realmente un punto strategico nella gestione del territorio che potremmo raffigurare come un vero e proprio presidio, il luogo in cui il medico diventa, di fatto, il punto focale di un sistema di servizi socio - sanitari - educativi e dove sia possibile usufruire anche di tutto ciò che la moderna tecnologia può mettere a disposizione: un polo territoriale in cui il medico può tutelare la salute stessa del cittadino, esercitando anche la prevenzione e l'educazione alla salute, collaborando non solo con i Comuni, ma con gli organismi scolastici. Il passaggio quindi dalle strutture mono - professionali (medicine di gruppo) alle strutture multidisciplinari, ed infine, multi professionali e multi settoriali si attuebbe quindi nel *Sistema Rete delle CdS*.

► Criticità delle CdS

Realizzando questo sistema territoriale si potrebbe assistere all'indebolimento del peculiare rapporto medico-paziente in ragione di un rapporto rafforzato medico-struttura. Il deterioramento del rapporto comporta una diversa tutela del rapporto tra il medico e il cittadino.

Questa criticità è comunque figlia del decreto Balduzzi e dei suoi caratteri strutturali.

► Il Controllo di Qualità

Infine il *controllo di qualità* inteso come esigenza dell'eccellenza e della trasparenza delle prestazioni erogate: dovrebbe essere esercitato e richiesto anche sul territorio e le convenzioni solamente concesse a termine e sottoposte al controllo dell'appropriatezza e ad una revisione periodica al fine di garantire la necessaria qualità assistenziale al cittadino attraverso la continua verifica dei medici e delle strutture. Tali indicatori potrebbero risultare molto più precisi di qualsiasi altra misurazione di performance o di budget perché basati sul concreto ritorno al cittadino in termini di resa assistenziale personalizzata basata non più su una generica alleanza terapeutica ma, secondo metodologie di *after market*: una sorta di *garanzia terapeutica* al paziente come concetto evolutivo anche della medicina d'iniziativa. Tutto ciò però comporterebbe, addirittura, una modifica strutturale delle caratteristiche contrattuali della medicina generale e l'inizio di un processo, da realizzarsi secondo tappe progressive, con l'obiettivo di un *contratto unico*, verosimilmente, orientato al passaggio a dipendenza dell'intera area della medicina convenzionata.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone l'intervista a Alessandro Chiari

Padova: accordo aziendale “folle” e Fimmg non firma

Un “budget” di 120 euro l'anno per la prescrizione farmaceutica da destinare ad ogni paziente. È questo l'obiettivo “premiante” messo nero su bianco nell'accordo aziendale con i medici di assistenza primaria dall'Usl 16 di Padova. Accordo firmato Sumai, Smi e Snamì, ma non da Fimmg

Prescrivere per ogni paziente un massimo di 120 euro l'anno di farmaci e i medici di medicina generale che si atterranno a tale disposizione saranno premiati. È quanto prevede uno dei passaggi dell'accordo aziendale con i medici di assistenza primaria redatto dall'Usl 16 di Padova. Se l'Asl raggiunge l'obiettivo assegnato dalla Regione per la spesa farmaceutica, ai medici di medicina generale che hanno sottoscritto l'accordo verrà riconosciuta la quota B, pari a 1,35 euro per assistito.

I parametri di farmacoeconomia, l'appropriatezza prescrittiva, i costi benefici sembrano essere dei dettagli non dirimenti, quello che conta è centrare l'obiettivo e cioè ridurre la spesa farmaceutica. Tanto è vero che questa disposizione non ha sollevato “proteste e opposizioni” corali da parte dei rappresentanti di categoria. Sumai, Smi e Snamì, hanno sottoscritto l'accordo. Unica voce fuori dal coro è quella della Fimmg che contesta l'articolo 3/4 del patto, relativo proprio alla spesa farmaceutica. Articolato che fissa l'obiettivo della spesa farmaceutica per 2013/2014 al costo annuo di 120 euro pro capite per assistito. Ma assieme a questo obiettivo elenca anche una serie di *diktat* che stabiliscono, per determinate molecole, la percentuale di appropriatezza prescrittiva in rapporto al numero di assistiti in carico: “non

dovrà essere superiore al 68% la proporzione di assistiti in terapia con sartani, rispetto al totale degli assistiti in trattamento con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina; la proporzione di assistiti in trattamento con atorvastatina, rispetto al totale degli assistiti in trattamento anche con rosuvastatina e associazione simvastatina/ezetimibe dovrà essere superiore al 65%”.

► La contestazione

Per **Domenico Crisarà**, segretario provinciale della Fimmg si tratta di una vera e propria follia.

Lo ha dichiarato in un'intervista rilasciata al *Corriere Veneto* in cui ha sottolineato che l'azienda non solo impone la percentuale di malati per ogni patologia, come fossero pedine da scacchiera e non esseri umani, ma esige pure che i Mmg non spendano oltre 120 euro a testa. “Significa dover interrompere terapie salvavita già in atto - ribadisce Crisarà - che funzionano e sono ben tollerate dal paziente, per sostituirle con altre più economiche, ma magari non ugualmente efficaci. E noi dobbiamo rischiare di creare un danno a una persona per motivi puramente economici e far passare il concetto che se neghiamo un farmaco a uno che sta male siamo pure pagati? Non esiste o tolgono numeri e percentuali o non firmeremo mai”.

Diritto di revoca: un meccanismo che inficia la relazione tra medico e paziente

Il sistema dell'usa e getta, adottato già in altri ambiti della società moderna, si è esteso anche alla delicata relazione medico-paziente, alterando strutturalmente il meccanismo della revoca. Tale meccanismo, di cui i pazienti hanno potuto usufruire nella relazione con il medico di famiglia, poteva avere un senso in epoche precedenti in cui il medico era ancora una figura carismatica e con un carico di pazienti elevato e dove i contenziosi erano estremamente ridotti

Emanuele Zacchetti
Medicina Generale, Borgosesia (VC)



Il rapporto medico-paziente è profondamente cambiato negli ultimi decenni. A partire dagli anni settanta del secolo scorso, e in progressione con gli anni ottanta e novanta, il prestigio e il carisma del medico è venuto gradualmente a diminuire creando problematiche relazionali non indifferenti. La pleora medica esplosa dopo gli anni ottanta, limitata finalmente da un numero chiuso arrivato troppo in ritardo, ha creato una generazione di medici di cui una parte, anche dopo anni dalla laurea, non ha trovato un'attività lavorativa soddisfacente o un compenso economico dignitoso per un lavoro iniziato dopo lunghi anni di sacrifici personali.

Questo numero eccessivo di medici, che ha fatto raggiungere all'Italia il primato di Paese con il più alto numero di medici in rapporto alla popolazione, ha creato problemi non indifferenti soprattutto nell'ambito della medicina di famiglia. Mentre infatti nella medicina specialistica ospedaliera il rapporto di lavoro di tipo dipendente è stato legato ad un numero di posti ben stabilito, e all'ammissione con il sistema del concorso, nell'ambito della medicina di famiglia il sistema dell'entrata in attività con il formarsi di una zona carente ha prodotto un surplus di medici nel territorio, che si sono divisi un numero di pazienti sempre più ristretto.

Il meccanismo della scelta e revoca, di cui i pazienti hanno potuto usufruire nella relazione con il medico di famiglia, poteva avere un sen-

so in epoche precedenti in cui il medico era ancora una figura carismatica e con un carico di pazienti elevato, e dove i contenziosi tra medico e paziente erano estremamente ridotti. Ora si è trasformato in un sistema che ha evidenziato molti aspetti difficili e creato problemi notevoli. La perdita di immagine del medico di famiglia, verificatasi in questi ultimi due decenni, l'aumento del disagio esistenziale e delle problematiche legate a disturbi dell'umore mascherati o a fenomeni complessi di somatizzazione, l'illusione di una medicina miracolosa ed esente da errori reclamizzata sui giornali o in programmi televisivi, hanno innescato il sistema dell'usa e getta che, adottato già in altri ambiti della società moderna, si è esteso anche alla delicata relazione medico-paziente. Il medico che non soddisfa più delle esigenze sempre complesse e che non trova delle soluzioni, in realtà impossibili da trovare, per patologie legate al naturale invecchiamento o legate a disturbi d'ansia o dell'umore che non raggiungono il livello di coscienza ma che si esprimono soltanto con sintomi fisici, viene bocciato come incapace, senza nessun rimorso per una relazione ormai codificata in un rapporto strutturato nei diversi anni della frequentazione dell'ambulatorio. Viene scelta una nuova figura di medico con l'illusione che questo possa essere il sanitario giusto per decodificare e risolvere sintomi cronici che non hanno trovato una terapia adeguata.

► Le criticità

Il meccanismo della revoca porta con sé due problematiche importanti: nei confronti del medico attiva dei sentimenti di frustrazione e di sconfitta, la ricerca della causa del venir meno della fiducia nei suoi confronti e che spesso il medico non riesce a definire, nei confronti del paziente si innescava un meccanismo complesso, specialmente in pazienti con disturbi della sfera psicosomatica, dove la ricerca della causa dei propri sintomi diventa quasi un'ossessione e la possibilità di un facile cambio di medico non crea dei confini, come dovrebbe essere, ma alimenta attraverso una ricerca continua di nuovi esami quei sintomi che non sembrano trovare delle cause che li spieghino, delle terapie che li guariscano. Il nuovo medico che viene scelto si trova a dover ridefinire situazioni complesse, già valutate e studiate da altri colleghi precedentemente, e questo porta alla richiesta di nuovi accertamenti e alla conferma per il paziente di essere stato curato in modo inadeguato dal medico precedente. Ma un altro problema si inserisce nella delicata relazione medico-paziente nelle società più evolute, gli aspetti caratteriali del medico, i suoi limiti legati ad aspetti temperamentali o a sue problematiche della sfera psichica, di cui normalmente tutti siamo portatori, vengono ad essere ingigantiti da pazienti sempre più esigenti e che cercano nella figura del medico una persona perfettamente equilibrata, che mai dovrebbe manifestare sentimenti di rabbia, momenti di stanchezza, instabilità emotiva, sbalzi d'umore. Mentre il carisma che caratterizzava la figura del medico condotto salvaguardava la sua immagine da eccessive critiche o valutazioni sul suo carattere, o su aspetti psicologici che potevano in alcuni mo-

menti essere problematici, i medici delle nuove generazioni sono valutati dai loro pazienti in modo implacabile, ed ogni aspetto caratteriale difficile non viene più accettato e diventa motivo di possibile revoca nel futuro. L'eccessiva introversione od estroversione, il manifestarsi di una stanchezza che può essere legata ad un lavoro stressante ma anche ad una forma di depressione minore, l'essere o troppo staccati nella relazione o troppo coinvolti, non essere sempre disponibili anche al di là dell'orario di reperibilità, vengono visti come mancanza di disponibilità da parte di pazienti che sono sempre più esigenti e che si sono creati l'immagine di un medico ideale più vicino alla figura del santo della tradizione cristiana, che a quella di un essere umano che vive dei suoi momenti difficili o delle sue problematiche psichiche od esistenziali personali. Il meccanismo della revoca diventa conseguente ad aspetti non tanto legati ad errori o ad importanti mancanze nella gestione clinica dei pazienti, ma alla presunta incapacità di guarire patologie che non possono essere risolte in modo definitivo perché legate a fenomeni degenerativi, all'invecchiamento, a patologie psichiatriche, a fenomeni di somatizzazione, ad uno stile di vita disordinato. L'altro aspetto importante che condiziona il meccanismo della revoca è legato, come osservato in precedenza, ad aspetti caratteriali del medico stesso che sono valutati da pazienti sempre più esigenti e difficili in modo molto critico, non accettando le notevoli debolezze o limiti che ogni persona può naturalmente manifestare. Le capacità professionali e le capacità decisionali, il livello di preparazione, la capacità di stabilire una buona relazione, le doti intellettive e culturali, che dovrebbero essere i motivi principali nella valutazione del medico, vengono

ad essere dimenticati ed evidenziati invece i fattori legati all'incapacità del medico a curare e guarire sintomi di patologie croniche, o suoi momenti di fragilità e debolezza. Anche fattori che dovrebbero essere considerati meno importanti nel meccanismo della scelta e della revoca del medico, come la vicinanza dell'ambulatorio alla propria abitazione oppure la maggiore facilità di questo di scrivere esami, accertamenti e farmaci prescritti dai vari medici specialisti consultati, senza porre particolari limitazioni, vengono ad avere un valore considerevole.

► Burn out

Mi sembra che il sistema usa e getta abbia trovato nel meccanismo della revoca una sua tipica espressione, creando come effetto finale una svalutazione della figura del medico e un fattore di innescamento, insieme ad altri, del problema del burn-out in ambito sanitario. Le capacità professionali e le vere capacità del medico, le sue doti umane, la sua lunga preparazione scientifica sono prese in considerazione dal paziente, ma sicuramente vengono ad essere poco importanti quando inizia il processo di svalutazione e critica che spesso porta al risultato della revoca. Il medico di famiglia si trova in una situazione molto delicata per diversi motivi. Per prima cosa nella misura in cui adempie in modo scrupoloso ai suoi compiti sia per le certificazioni, sia per le prescrizioni di esami o farmaci, viene a scontrarsi con pazienti che non ottenendo il certificato o la ricetta facile usano il sistema della revoca come punizione nei confronti di un medico, in realtà attento e scrupoloso, ma trasformato nella loro visione in un incapace e cinico verso le loro giuste richieste. Un secondo motivo riguarda la ge-

stione di quei pazienti con patologie psichiatriche, come la depressione minore, i disturbi della sfera psicosomatica, i disturbi d'ansia, i quali oltre a creare una relazione difficile con il medico ed una frequente presenza in ambulatorio, tendono facilmente a cercare una nuova figura di medico che possa dare loro l'illusione di risolvere problemi ormai cronicizzati. Ma anche la nuova figura di sanitario dopo un certo margine di tempo perde quel carisma che aveva inizialmente, e spesso una nuova revoca riattiva l'illusione di trovare in un nuovo medico una cura definitiva dei propri disturbi. Gli aspetti caratteriali del medico, uniti ai due precedentemente citati, diventano insieme i motivi più importanti che determinano il meccanismo della revoca.

► **Troppi rischi**

Le capacità professionali vengono allora ad essere messe in un secondo piano e quasi ritenute meno importanti. Questo sistema così come ora è strutturato mi sembra essere non più sostenibile e pericoloso, in quanto alimenta sensi di colpa non giustificati nel medico e contribuisce ad aumentare la spesa sanitaria per l'aumento di richieste di esami ed accertamenti che il frequente cambio di medico inevitabilmente comporta. Ma vi è un ultimo importante fattore che viene ad evidenziarsi, e chi si occupa di medicina psicosomatica ben conosce: il non limitare le continue richieste di accertamenti ed esami che questi pazienti difficili continuamente esigono dal medico paradossalmente rinforza i loro disturbi, innescando il circolo vizioso della cronicizzazione ed il loro peggioramento. E' venuto il momento che anche il medico di famiglia, come avviene per il medico ospedalie-

ro, possa essere svincolato nella sua attività lavorativa da questo meccanismo così diretto di relazione con i suoi pazienti, che permetta a questi di poter interrompere, anche per futili motivi, una relazione che dovrebbe basarsi su un rapporto più stabile e duraturo. A molti colleghi l'idea di trasformarsi in dipendenti non sembra piacere, anche se potrebbe essere questo il modo per superare molti dei problemi attuali, si possono trovare comunque altre forme di gestione della figura del medico di famiglia che si legano ad un lavoro parasubordinato, simile a quello convenzionato, che comunque possa radicalmente rivedere il meccanismo della scelta e della revoca.

Si apre ora un nuovo orizzonte impensabile fino a qualche anno fa: ad una generazione di medici che è stata troppo numerosa, generata dalla mancanza di un numero programmato alla facoltà, seguirà tra qualche anno una generazione molto ridotta nel numero e di cui pochi sceglieranno di fare il medico di famiglia. Questa attività non attira più i giovani medici, oberata dalla burocrazia e da mansioni che con l'attività medica hanno poco da condividere, e per quei pochi che la scelgono è diventata una seconda scelta, non essendo riusciti ad entrare in scuole di specializzazione più prestigiose.

► **Il cambiamento come opportunità**

È venuto il momento di cambiare radicalmente il modo di concepire l'attività del medico di famiglia. Molte sono le idee e le proposte che spesso vengono dall'alto e percepite dai medici come imposizioni, vedi il Decreto Balduzzi e la copertura lavorativa delle 24 ore e dei festivi.

L'associazionismo, che possa piace-

re o meno, attivato dagli stessi medici, non imposto da burocrati esterni ed estranei al nostro lavoro, sarà una parte di quel cambiamento che sicuramente avverrà nei prossimi anni. L'attivazione di una scuola di specializzazione vera e propria con dei propri docenti formati nella medicina di famiglia, legata all'Università come tutte le altre specializzazioni, con possibilità di didattica e di ricerca proprie dovrà diventare un altro punto fondamentale del cambiamento.

Il superamento di un sistema anacronistico come quello delle revocche contribuirà a ridare dignità ad un medico rimasto troppo in balia di pazienti che, anche se inconsapevolmente, sono stati troppo condizionati da un loro disagio psichico, sociale ed esistenziale.

Il problematico sistema dell'usa e getta che si attua con le revocche diventa anche un fatto negativo per il paziente stesso, non aiutandolo a prendere contatto con il proprio disagio, frequentemente attribuito ad altre persone che in realtà cercano con molta umiltà ed impegno di aiutarlo.

Il medico diventa il capro espiatorio di un malessere che ha origini profonde e non risolvibile con una semplice diagnosi o terapia medica, la colpevolizzazione del medico diventa insieme ad altri fattori uno dei motivi dell'entrata per questi pazienti difficili nel circolo della cronicizzazione, dove i sintomi fisici diventano il centro di tutte le loro attenzioni e non viene cercato un vero cambiamento interiore.

Bibliografia

- Zacchetti E, Castelnuovo G. Psicologia clinica della depressione. F. Angeli Editore, Milano, 2010
- Zacchetti E, Castelnuovo G. Clinica psicologica in psicosomatica. F. Angeli Editore, Milano, 2014
- Schneider PB. Psicologia Medica. Feltrinelli Editore, Milano, 1991
- Balint M. Medico, Paziente e Malattia. Feltrinelli editore Milano, 1990

Il rapporto di lavoro del medico convenzionato tra norme e sentenze

La concitata trattativa per il rinnovo convenzionale e la Riforma delle cure primarie, accende il dibattito e porta alla ribalta il delicato problema della natura giuridica del rapporto di lavoro del medico convenzionato che deve essere coerente con i compiti assegnati

Mauro Marin

*Direttore Distretto Sanitario
Urbano-Azienda per i Servizi Sanitari
Friuli Occidentale, Pordenone*

Il rapporto di lavoro tra medico convenzionato e Ssn si inquadra come lavoro para-subordinato, caratterizzato da una collaborazione coordinata e continuativa regolata dal diritto privato per cui eventuali controversie (art. 409 CPC) sono di competenza del giudice ordinario, secondo la sentenza della Quarta sezione del Consiglio di Stato n. 5176/2004 per la quale la competenza del TAR sussiste solo nella fase di stipula della convenzione tra medici e Asl in cui il medico può ricorrere al TAR per denunciare eventuali vizi o irregolarità nella formazione del contratto.

Questi principi sono stati ribaditi dalla Quinta sezione del Consiglio di Stato nella sentenza n. 1736/2011 secondo cui non è possibile trasformare il rapporto di lavoro convenzionato autonomo senza vincolo di subordinazione (art. 2.222 CC) in rapporto dipendente di pubblico impiego con vincolo di subordinazione (art. 2.094 CC), sebbene esso si concretizzi in una collaborazione coordinata e continuativa prevalentemente personale che definisce il lavoro para-subordinato (art. 409 CPC). Va rilevato che qualificare come autonomo nel contratto collettivo un lavoro che invece presenti di fatto nei contenuti (art. 2.071 CC) i caratteri più gravosi del lavoro subordinato è un atto illegittimo e contrario ai doveri d'ufficio in quanto di fatto elude inderogabili

obblighi di legge previdenziali e fiscali e viola diritti imperativi del lavoratore tutelati dall'art. 36 della Costituzione, come ad esempio quello delle ferie retribuite.

Nell'esame della natura giuridica del rapporto di lavoro sono rilevanti gli elementi sostanziali esecutivi del lavoro rispetto alla nominale qualificazione del tipo di lavoro data dai contraenti, secondo la sentenza n.13.858 del 15.06.2009 della Cassazione. Infatti l'art. 1362 CC afferma che nell'interpretare il contratto si deve indagare la comune intenzione delle parti, valutando il loro comportamento complessivo anche posteriore alla conclusione del contratto. Inoltre l'art. 1.414 CC afferma che il contratto dissimulato prevale su quello simulato.

Dunque il lavoro effettivo definisce il tipo di rapporto di lavoro e stabilisce di conseguenza quali sono doveri e diritti del lavoratore e del datore di lavoro.

A fronte della manifestata volontà negoziale delle parti di escludere la subordinazione, si deve verificare se ricorre un conforme comportamento da parte delle stesse, secondo la sentenza n. 9.045 del 20.04.2011 della Cassazione sezione Lavoro. La sottoposizione a direttive specifiche e reiterate sullo svolgimento dell'attività lavorativa, la stretta vigilanza sull'esecuzione delle prestazioni lavorative, l'obbligo di rispettare un orario o turni di reperibilità, la

pianificazione delle ferie, il versamento di una retribuzione mensile, svincolata dal raggiungimento di obiettivi o dalla realizzazione di progetti concreti sono criteri che si possono valutare come indizi di un vincolo di subordinazione al datore di lavoro.

Tuttavia la qualificazione di un rapporto di lavoro come subordinato o autonomo deve incentrarsi sulla verifica dell'assenza dell'organizzazione imprenditoriale e sull'assoggettamento al potere gerarchico del datore di lavoro, mentre una serie di altri indizi isolati quali l'obbligo di osservanza di un orario di lavoro e la cadenza fissa della retribuzione assumono natura sussidiaria e non decisiva, secondo la sentenza n. 9900 del 20 luglio 2003 della Cassazione.

► Leggi e sentenze

Il rapporto di lavoro del medico convenzionato è stato definito para-subordinato già dalla sentenza n. 2131 del 2 marzo 1987 della Cassazione a Sezioni Unite e poi dall'art. 1 del DPR 270/2000.

Per la Cassazione a Sezioni Unite i rapporti tra Asl e medico convenzionato sono disciplinati da un contratto di diritto privato (sentenza n. 16219/2001) per cui la Asl non può esercitare alcun potere autoritativo diretto sul medico convenzionato all'infuori di quello di sorveglianza (sentenze n.16219/2001, n. 813/1999, n. 10378/1996).

Agli effetti della legge civile, il Mmg è dunque un libero professionista incaricato di un pubblico servizio in base ad un Acn con la pubblica amministrazione, stipulato ai sensi dell'art. 8 del D.Lgs.

502/92, modificato dai D.Lgs n.517/93 e n.229/99, ed integrato poi da differenti accordi collettivi regionali (Air) ai sensi della legge 18 ottobre 2001 n. 3 che ha attribuito alle Regioni potere legislativo in materia di salute. Va rilevato però che gli accordi regionali e aziendali possono integrare, ma non modificare le norme dell'accordo nazionale che sono imperative, secondo la sentenza del Giudice del Lavoro di Bologna n. 549/2003 depositata il 3 maggio 2004.

Quindi, in caso di controversie con la Asl, il Mmg con l'assistenza di un legale deve presentare ricorso al Giudice Ordinario del Lavoro presso il Tribunale locale (artt. 413-432 Cpc) eventualmente con la procedura d'urgenza di

cui all'art. 700 Cpc e non al TAR (TAR, legge n. 1034 del 1971) a cui competono le controversie solo nella fase di stipula della convenzione tra Asl e medici. Il ricorso al giudice ordinario deve essere preceduto da un tentativo obbligatorio di conciliazione presso la Commissione dell'Ispettorato del Lavoro locale (art. 410-412 Codice Procedura Civile).

L'Acn ha natura giuridica di regolamento e in quanto tale ha valore di legge solo tra i contraenti (art. 1.372 CC), ma non verso terzi e le sue norme contrattuali possono essere disapplicate dal giudice se risultano contrarie a norme di legge imperative sui regolamenti ai sensi dell'art. 4 "delle fonti del diritto" del codice civile.

La peculiarità dell'Acn 2009

L'Acn 29 luglio 2009 non è solo un contratto di lavoro tra Parte pubblica e medici convenzionati, ma rappresenta anche la fonte normativa che regola i rapporti tra medici e assistiti del Ssn e che quindi fa sorgere una responsabilità contrattuale del medico direttamente verso gli assistiti ai sensi degli artt. 2222, 2229, 1176 e 2236 del codice civile.

L'obbligazione del medico verso il paziente deriva dal contatto sociale per cui sussiste responsabilità contrattuale nell'erogazione delle prestazioni anche in assenza di un contratto specifico tra medico e paziente, secondo la sentenza n. 19564/2004 della Cassazione Sezione Terza Civile.

La Cassazione Penale sez. IV con sentenza n. 44326 del 16 aprile 2003 afferma che la Asl non ha alcuna corresponsabilità civile nel danno causato dal medico convenzionato ai pazienti poiché il rapporto tra medico convenzionato e assistito del Ssn è improntato alla libera attività professionale e il potere della Asl di controllo sul contenuto dell'attività terapeutica svolta è definito "inesistente", non sussistendo un rapporto di servizio come nel pubblico impiego, con la conseguenza che eventuali danni derivanti sono cagionati nell'ambito di un "rapporto professionale sul quale l'Azienda non può interferire".

Va infine rilevato che il Mmg convenzionato agli effetti della legge penale è considerato un pubblico ufficiale (art. 357 CP), secondo la sentenza n.35836 del 01.10.2007 della Cassazione sezione Penale Sesta.

Il nostro futuro è una chimera

O si cambia davvero prospettiva, oppure questa disciplina e i professionisti che la esercitano sono naturalmente destinati all'estinzione

Saverio Schinzari
Medicina Generale, Lecce



È da diverso tempo che non prendo parte alla continua diatriba sul futuro della Medicina Generale. Ciononostante, noto ancora che si riciancia della vecchia solfa del rapporto di fiducia, oramai decrepito e maleodorante, perchè ai tempi d'oggi ridotto a un lumicino, (ricordo per l'ennesima volta che i pazienti si vendono come un qualunque pacchetto di assicurati, una prassi che coinvolge tutto lo Stivale). Si ignora o si fa finta di non sapere che si può continuare a detenere il pacchetto di 1.500 scelte pur vedendo i pazienti si e no una volta la settimana perchè magari impegnati in politica senza che venga mai scalfito il rapporto di fiducia, si continua a cianciare di medicina del territorio e del suo potenziamento e salvaguardia, spacciando per medicina del territorio una sorta di guardia medica aperta 24/24, in strutture abbandonate perchè sedi dell'*ex* fu ospedale di quartiere o del territorio, oramai sguarnito di tutto.

► Il motivo dell'organizzazione

Si continua imperterriti a voler organizzare i poveri medici di famiglia in cooperativa, quelle cooperative che tanto piacciono a Fimmg, il sindacato che per me ha tra le maggiori responsabilità della deriva degli ultimi 35 anni della Medicina Generale. Intanto si inventano in questi giorni una nuova figura burocratica in un mondo che parla di deburocratizzazione. Un professionista interfaccia tra le future associazioni in cooperativa dei medici e

le Asl, insomma un nuovo guardiano del "bidone sanità" vuoto di ogni suppellettile. Nessuno parla di cultura, di potenziamento delle inclinazioni culturali mediche di ciascuno nel favorire il proprio sviluppo professionale con veri corsi di aggiornamento e specializzazione e non con i finti Ecm, elargitori nel nuovo millennio di nuovi punti Mira Lanza. Nessuno che voglia sviluppare tra i medici di famiglia le competenze "vere" nell'utilizzo, per esempio, delle ultime novità nel campo delle attrezzature diagnostiche o di laboratorio. Nulla di nuovo dunque all'orizzonte, in un Paese, l'Italia, sempre più costituito da generali, ma senza soldati. In queste condizioni di assoluto abbandono, le Case della Salute, pur sempre una idea moderna, laddove il rapporto di fiducia non esiste più, soprattutto stritolato dalla nuova tecnologia (Internet), non hanno alcun significato. Sono soltanto cattedrali nel deserto. Il problema è drammatico, e di tutto questo sembrano non accorgersi i sindacati di categoria e gli stessi operatori, i medici contenti di fare i controllori del *budget* sanitario, manco fossero su un treno. O si cambia davvero binario, o questa medicina, definita di famiglia, è davvero morta, permanendo un comparto di serie C, sottopagato largamente, senza garanzie contrattuali e di diritti, erogatore tra l'altro di pensioni da fame. E questo spiega l'allontanamento dei giovani laureati in Medicina da questa professione. Nessuno vuole più fare a vita il guardiano ad un bidone vuoto.

AGGIORNAMENTI



■ GASTROENTEROLOGIA

Ripristinare gli enzimi risolve il discomfort intestinale

■ CARDIOLOGIA

Nuova classificazione anamnestica per le cardiomiopatie

■ NEUROLOGIA

Memoria ed epilessia, è fondamentale il ruolo del Mmg

■ PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Il “valore aggiunto” delle cure parodontali

■ ENDOCRINOLOGIA

Terapia con ormoni tiroidei: problemi e possibili soluzioni

■ FARMACI

Si allarga il ventaglio delle terapie nell'epatite C

■ IPERTENSIONE ARTERIOSA

Valori diversi di PAS nelle due braccia predicono eventi futuri

■ MEDICINA DI GENERE

Ictus al femminile, si sopravvive meno e male

■ TERAPIA ANTALGICA

Prescrivere con appropriatezza nel dolore lieve-moderato

■ GASTROENTEROLOGIA

Ripristinare gli enzimi risolve il discomfort intestinale

Il profilo tipico del soggetto affetto da discomfort intestinale identifica soggetti in prevalenza di sesso femminile, di età compresa fra 30 e 65 anni, attivi nel lavoro o in famiglia. Chiedono aiuto al medico di medicina generale perché il corteo sintomatologico di gonfiore, distensione addominale, dolore e flatulenza, fino a episodi diarroici ha una forte influenza negativa sulla qualità della vita e sulla quotidianità.

Le cattive abitudini (quali irregolarità alimentari, fumo di sigaretta, sedentarietà, abbigliamento costringitivo) spiegano circa un terzo dei casi ma, a farla da padrone nell'eziopatogenesi, sono la composizione dei pasti in relazione alla carenza enzimatica di alfa- e beta-galattosidasi. Il primo gruppo enzimatico permette la scissione degli oligosaccaridi raffinosisio, stachiosisio e verbascosisio; il secondo gruppo comprende la lattasi, enzima che scinde il lattosio in glucosio e galattosio.

La presenza di zuccheri indigeriti a livello del colon dà luogo a fenomeni irritativi per il viscere: la formazione di gas intestinali e di acidi grassi a catena corta comportano infatti l'induzione di onde propulsi-

ve ad alta pressione, gonfiore, transito accelerato, dolore, flatulenza, diarrea episodica che, come detto, costituiscono il corteo sintomatologico.

Le risposte alle richieste del paziente di un trattamento in grado di controllare o eliminare la sintomatologia possono prevedere misure comportamentali volte ad eliminare quei fattori prima citati (le cosiddette cattive abitudini). L'approccio tradizionale alla patologia è stato sinora improntato ad un carattere sintomatico, nel senso che venivano prescritti presidi farmacologici per limitare la produzione di gas intestinali, oppure per ridurre l'impatto e facilitarne l'eliminazione, favorendo la coalescenza delle unità gassose.

Assai diverso è invece l'approccio sostitutivo, che, grazie alla somministrazione degli enzimi carenti, ripristina una efficiente ed efficace attività digestiva: alfa-galattosidasi e beta-galattosidasi.

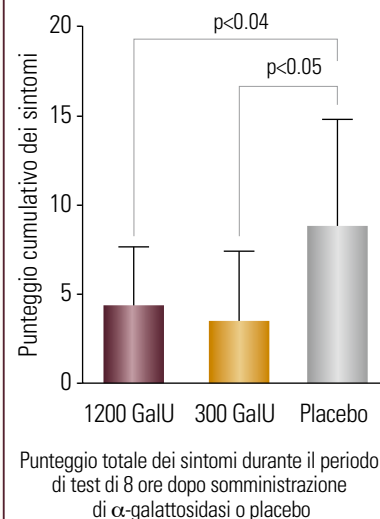
Entrambi gli enzimi sono di origine estrattiva, dall'*Aspergillus niger* (alfa-galattosidasi) e dall'*Aspergillus oryzae* (beta-galattosidasi), controllati tarati e purificati. La somministrazione, all'inizio dei pasti principali (o se si devono assu-

mere alimenti inadatti), è subito efficace, perché agisce prima che l'alimento raggiunga il colon.

L'efficacia della supplementazione è validata da due studi. Il primo ha confermato l'efficacia della somministrazione di 300 GalU, o di 1200 GalU, sull'emissione di H₂ al Breath test e sulla gravità della sintomatologia classica (gonfiore, dolore, flatulenza, diarrea) (*Dig Dis Sci* 2007; 52: 78-83) (figura). Un secondo studio ha riportato la riduzione del sintomo gonfiore, evidente anche con una bassa dose di beta-galattosidasi; altrettanto significativo l'effetto sugli altri sintomi (dolore, flatulenza, diarrea) (*Eur J Clin Invest* 2008; 38: 835-44).

Figura 1

Controllo dei sintomi dopo terapia enzimatica sostitutiva



■ CARDIOLOGIA

Nuova classificazione anamnestica per le cardiomiopatie

Aumentando acquisizioni e conoscenze sul tema della cardiomiopatie (CMP) emerge anche la necessità di aggiornare la classificazione. Con uno studio intitolato "Cardiomiopatie: tempo per una nuova classificazione?", a firma della prof.ssa Eloisa Arbustini, Direttore Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, la comunità scientifica italiana, insieme a quella internazionale, sta procedendo all'elaborazione di una nuova classificazione delle cardiomiopatie. Lo studio è stato presentato al congresso "Conoscere e curare il cuore" (Firenze, 21-23 maggio 2014).

Le cardiomiopatie sono malattie oggi classificate sulla base del loro "fenotipo" morfo-funzionale, ma una diagnosi descrittiva non informa sulle cause della malattia. Nell'ultimo decennio, la ricerca genetica ha consentito di accertare che ad una diagnosi descrittiva corrispondono almeno oltre 100 cause genetiche diverse. Conoscere la cause specifiche di ciascuna cardiomiopatia comporta numerosi vantaggi. In prima istanza, dato che queste malattie sono ereditarie in oltre il 70% dei casi,

avendo nota la causa, è possibile con un semplice test su un campione di DNA anche da sangue periferico, sapere chi all'interno della famiglia (figli, nipoti, germani più giovani) è predisposto o destinato a sviluppare la malattia. Secondo, ogni tipo di cardiomiopatia "la cui causa sia stata definita" può essere associato a rischi diversi per es. di morte improvvisa: sapendo che la cardiomiopatia X ha un rischio maggiore della Y, l'intensità protettiva sarà malattia-specifica. Terzo, vi sono malattie genetiche con controindicazioni all'uso di certi farmaci. Se non so che quel gene causa la malattia, la prescrizione e somministrazione di un farmaco non prenderà in considerazione la sua potenziale tossicità. Inoltre, se ad ogni sottogruppo di cardiomiopatie che condividano la stessa causa (difetti di stessi geni) verrà data una proporzione precisa sarà più facile definire direzioni e priorità della ricerca; si potranno calcolare i tempi di sviluppo di nuovi farmaci, sostenere le aziende in un processo innovativo di ricerca che trovi un mercato internazionale pronto ad implementare un sistema terapeutico innovativo che cerchi di curare la ma-

lattia e non i suoi sintomi.

Serve quindi linguaggio comune e semplice, che contenga dati gestibili, capaci di globalizzare le informazioni condivise e quelle invece contenute specifiche.

Ne è un esempio MOGES (questo è l'acronimo) nato con l'obiettivo di descrivere una nosologia che contempli la vecchia classificazione fenotipica, che dica se oltre al cuore sono altri organi coinvolti (muscolo per esempio, o fegato o occhio o orecchio, etc), descrivere se la malattia è ereditaria, quale è la sua causa genetica ed eventualmente definire con semplici sigle la sua gravità clinica. Ispirata alla stadiazione TNM dei tumori, questa classificazione descrive una cardiomiopatia mediante 5 attributi: il fenotipo morfo-funzionale (M), il coinvolgimento di organi/apparati/tessuti anche extracardiaci (O), il modello di eredità genetica (G), un'esplicita annotazione eziologica (E) riportante specifiche del difetto genetico o della malattia/causa sottostante; lo status funzionale (S) - utilizzando lo stadio ACC-AHA (A-D) e le classi NYHA (I-IV) - viene aggiunto se considerato necessario.

Al fine di facilitarne l'impiego e di sviluppare un semplice sunto della cartella clinica del paziente, il sistema MOGES è supportato da un'applicazione web (<http://moges.biomeris.com>) che può essere visualizzata anche su smartphone e tablet e può essere agevolmente corretta, implementata e modificata.

■ NEUROLOGIA

Memoria ed epilessia, è fondamentale il ruolo del Mmg

■ Elisabetta Torretta

I disturbi della memoria sono un sintomo sempre più comune che colpisce il 7% della popolazione generale con più di 65 anni fino a raggiungere il 30% dei soggetti con età superiore a 80 anni. I disturbi della memoria non sono caratteristici solo della malattia di Alzheimer e della demenza senile ma possono essere presenti in molte altre malattie neurologiche.

Le persone affette da epilessia riferiscono frequentemente difficoltà della memoria. I dati della letteratura stimano che circa il 50% di questi pazienti riferisce un disturbo della memoria da moderato a severo. Che siano generalizzate, cioè conseguenti a interessamento di entrambi gli emisferi, o siano crisi focali, segno che l'alterazione è limitata ad un'area, più o meno vasta, di un solo emisfero, i disturbi dell'attività elettrica dei centri nervosi superiori possono dunque interferire, a seconda dell'area cerebrale responsabile delle crisi, con le funzioni cognitive dimoranti in quell'area e con le connessioni che questa zona del cervello ha con altre aree cerebrali.

Molti fattori concomitanti possono interferire con i processi mnemonici nei pazienti con epilessia, tra cui la neuropatologia sottostante l'epilessia, la frequenza e l'intensità delle crisi, l'attività parossistica EEG tra una crisi e l'altra, le terapie antiepilettiche, l'età e la durata di malattia, i fattori psicosociali, l'intervento chirurgico per epilessia.

► Epilessie del lobo temporale

Un disturbo della memoria è particolarmente frequente nelle epilessie del lobo temporale, la forma più frequente di epilessia focale dell'adulto. Questo è dovuto al fatto che, in queste forme, le strutture deputate alla memoria, in particolar modo l'ippocampo, sono coinvolte direttamente dall'attività epilettica. L'attività elettrica patologica che caratterizza l'epilessia è presente sia durante le scariche parossistiche che danno luogo alle crisi cliniche (scariche critiche o ictali) ma anche durante i periodi tra una crisi e l'altra (crisi intercritiche o interictali). Le scariche intercritiche, particolarmente

se prolungate e ripetute nel tempo, interferiscono con i network preposti al mantenimento e al richiamo della memoria nell'ippocampo.

► L'importanza di una gestione integrata

Per la complessità che caratterizza molte forme di epilessia, le figure e le strutture di riferimento per la gestione del paziente sono il neurologo e il centro epilessia. È però opportuno che ad essi si affianchi il medico di medicina generale che, poiché conosce bene il suo paziente, ha un ruolo di fondamentale importanza. Può, infatti, collaborare con lo specialista, fornendo una serie di informazioni in grado di completare il quadro e integrare i dati che un contatto relativamente breve e intervallato da mesi come è il controllo dal neurologo di riferimento non è in grado di cogliere.

Al contrario, il medico di medicina generale è testimone dei cambiamenti che verificano nel paziente e della situazione familiare e tali informazioni, portate allo specialista, consentono a quest'ultimo una gestione migliore della malattia.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento

PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Il “valore aggiunto” delle cure parodontali

■ Elisabetta Torretta

Condizioni scadenti di salute orale devono essere considerate marker di malattia coronarica? La risposta è affermativa. Lo illustra uno studio recente che ha identificato le malattie del parodonto quali gengiviti e perdita dei denti come potenziali marker di rischio. L'analisi statistica ha confermato che la perdita di molti denti è significativamente associata ad un ampio corollario di fattori di rischio: risultano elevati la glicemia a digiuno, il C-LDL, la PAS e la circonferenza addominale. Il che, in ultima analisi, disegna un profilo di rischio elevato per malattia cardiovascolare (Eur J Prevent Cardiol 2014; DOI: 10.1177/2047487314530660).

Del resto un precedente studio aveva

già fornito solide indicazioni in materia. Trattare le malattie del parodonto comporta benefici che si riverberano anche su altre condizioni croniche: si riduce infatti la necessità di trattamenti per condizioni relative al diabete o alle malattie cardiovascolari e, nelle pazienti di sesso femminile, si abbassa il rischio di gravidanze pretermine. Si tratta di un dato molto consistente che proviene dall'analisi dei record di compagnie assicurative, presentato da un'équipe dell'università della Pennsylvania all'annuale congresso dell'American Academy of Dental Research (Charlotte, North Carolina, USA, 19-21 marzo 2014). Utilizzando i dati di oltre 300mila pazienti con evidenza di parodontopatia hanno individuato una concomitante

diagnosi di diabete di tipo 2 (n=91.242), di artrite reumatoide (n=81.439), di cerebrovasculopatia (n=13.007), di coronaropatia (n= 8.458) e una prima gravidanza (n=8.342). Hanno quindi confrontando chi aveva ricevuto cure parodontali con chi invece non in relazione a costi sanitari e/o ospedalizzazioni. I ricercatori hanno osservato che, nel primo caso, i soggetti erano meno frequentemente ospedalizzati per diabete, malattie cerebro- o cardiovascolari, per complicazioni associate a nascite pretermine (*tabella 1*). Non risultava invece una correlazione significativa tra le cure odontoiatriche e gli effetti sull'artrite reumatoide, verosimilmente perché questa è una malattia primitivamente infiammatoria. Analogamente alla riduzione delle ospedalizzazioni e delle necessità di cure venivano ad essere ridotti i costi sanitari associati ad ogni condizione e questo fa suggerire agli autori che una strategia basata sulle cure parodontali rappresenta una strategia potenzialmente in grado di migliorare gli outcome di salute dei pazienti e di incidere favorevolmente sui costi.

Tabella 1

Riduzione media dei costi e delle ospedalizzazioni in relazione a terapie parodontali

	Risparmio medio per soggetto/anno (\$)	Riduzione media dei costi per soggetto/anno (%)	p	Riduzione media delle ospedalizzazioni per 1000 soggetti/anno	p
Diabete tipo 2	2840	40.2	<0.04	39.4	<0.05
Malattia cardiovascolare	5681	40.9	<0.04	21.2	<0.002
Coronaropatia	1090	10.7	<0.04	28.6	<0.01
Artrite reumatoide	581	6.3	NS	4.5	NS
Prima gravidanza (2005-2009)	2433	73.7	<0.001	NV	NV

NS = non significativo; NV = non valutabile

■ ENDOCRINOLOGIA

Terapia con ormoni tiroidei: problemi e possibili soluzioni

Le malattie della tiroide, che colpiscono oltre 6 milioni di italiani, negli ultimi anni hanno registrato un significativo aumento. Una corretta terapia, che ripristini uno stato di normalizzazione dei livelli circolanti di ormoni tiroidei, è molto importante perché questi controllano il consumo di ossigeno e quindi la respirazione cellulare, l'attività elettrica del cuore, l'attività del sistema nervoso centrale e periferico, la produzione, conservazione e utilizzazione di energia e molti altri processi.

Circa il 3% della popolazione generale è in terapia sostitutiva tiroidea per ipotiroidismo e, poiché l'età media di inizio del trattamento è intorno ai 40-50 anni, la terapia sostitutiva con levotiroxina (LT4) influenza il benessere dei pazienti per alcuni decenni, dovendo essere protratta per il resto della vita.

A fronte dell'apparente semplicità della terapia convenzionale (una compressa/die da assumere al mattino a digiuno, almeno 30 minuti prima della colazione), nella realtà il trattamento con LT4 pone diversi problemi, tanto che circa il 40% dei pazienti non presenta

valori di TSH appropriati. Va intanto sottolineato che la LT4 ha un basso indice terapeutico e i pazienti sono esposti al rischio di sviluppare ipertiroidismo (in caso di sovradosaggio) o di non correggere l'ipotiroidismo (in caso di sottodosaggio) per scostamenti dal trattamento ottimale inferiori al 25%.

Per una corretta compensazione ormonale è determinante che la quantità di farmaco assunto coincida con quella effettivamente assorbita e assimilata.

Ma l'assorbimento della LT4 è correlato a tante variabili, come la solubilità e stabilità del composto, il pH dell'ambiente gastrico, interferenze legate al cibo (es. caffè, fibre) o alla contemporanea assunzione di altri farmaci (es. inibitori di pompa protonica).

Per ovviare a questi problemi, sono disponibili nuove formulazioni dell'ormone, in soluzione acquosa o in capsule molli, che consentono di migliorare il profilo farmacocinetico della LT4, con particolare riferimento all'assorbimento e alle possibili interazioni.

Nel caso di utilizzo della soluzione acquosa, per esempio, il Tmax (tempo per raggiungere la massi-

ma concentrazione plasmatica del farmaco) viene raggiunto circa 30 minuti prima rispetto alle compresse.

Ciò potrebbe consentire di ridurre il tempo tra l'assunzione della terapia a digiuno e la prima colazione, migliorando quindi non soltanto l'esito della terapia ma anche le abitudini alimentari e la qualità di vita dei pazienti.

La LT4 in soluzione orale monodose è disponibile in 4 diversi dosaggi: 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg e 100 mcg.

Le capsule molli permettono di compiere un ulteriore piccolo passo avanti verso una sempre migliore personalizzazione della terapia con LT4, essendo presenti in 12 diversi dosaggi compresi tra 13 mcg e 200 mcg: tale intervallo di dosi consente il ricorso a una sola capsula al giorno corrispondente alla esatta posologia prescritta.

Grazie a una particolare tecnologia farmaceutica, la LT4 contenuta nelle capsule molli è veicolata in un liquido idrofilico viscoso rivestito da uno strato di gelatina inerte che protegge in contenuto dall'ossidazione, assicurando tempi rapidi di dissoluzione e di assorbimento.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento

FARMACI

Si allarga il ventaglio delle terapie nell'epatite C

Tenere sotto controllo la progressione della malattia epatica è un elemento fondamentale per decidere se il paziente necessita di terapia o se sia più opportuna una condotta di attesa e osservazione. La decisione di avviare il trattamento e la tempistica dello stesso dipendono da diversi elementi quali l'entità del danno epatico, la concomitanza di altre patologie (ad esempio HIV), la quantità del virus presente nell'organismo e il genotipo virale. L'attesa di progressi terapeutici e la riluttanza dei pazienti sono due ulteriori motivi per cui il trattamento non viene avviato immediatamente dopo la diagnosi.

Il trattamento attuale disponibile per i pazienti affetti da HCV di genotipo 1 prevede un regime a base di interferone peghilato in associazione a ribavirina, al quale può essere associato un agente antivirale ad azione diretta (DAA) somministrato per 24-48 settimane per potenziare la risposta del sistema immunitario al virus.

Nell'ambito degli attuali regimi di trattamento, la soppressione continuata del virus 24 settimane dopo la fine del trattamento viene

chiamata "risposta virologica sostenuta" (SVR24); alcuni clinici definiscono la risposta virologica sostenuta come "guarigione virologica".

► I nuovi trattamenti innovativi

La ricerca oggi si muove in direzione di un trattamento orale per combattere l'infezione da HCV, senza necessità delle iniezioni settimanali di interferone. La prima risposta SVR 24 ottenuta mediante trattamenti sperimentali per HCV privi di interferone è stata rilevata nell'ambito di una sperimentazione clinica condotta nel 2011, e le prime terapie senza interferone potrebbero essere disponibili già nel 2014 o 2015.

Queste terapie potrebbero modificare in maniera radicale le modalità di trattamento dei pazienti, con ogni probabilità aumentando il numero delle persone che ricevono il trattamento e avrebbero un effetto positivo sui tassi di risposta SVR. Ogni nuovo progresso nei trattamenti anti-HCV è un ulteriore passo verso l'obiettivo finale di raggiungere tassi di risposta virale superiori al 90%, soprattutto nei pazienti con infezione di genotipo

1, che è la forma più prevalente del virus dell'epatite C.

Sono attualmente in fase di studio composti di seconda generazione e un regime a base di tre farmaci sperimentali, ognuno dei quali è caratterizzato da un diverso meccanismo di azione diretto contro diverse aree della replicazione virale. Il loro impiego è previsto, anche insieme a ribavirina, nelle popolazioni più difficili: soggetti con cirrosi, con co-infezione HCV/HIV e nei pazienti che hanno subito un trapianto di fegato.

Questi DAA inibiscono tre diverse proteine virali coinvolte nella replicazione, fra cui la proteasi (ABT-450/r), la polimerasi (ABT-333) e la NS5A (ABT-267). Questo regime orale a base di tre agenti e privo di interferone è attualmente in fase di studio con e senza ribavirina nell'ambito di sperimentazioni cliniche di Fase 3 condotte sia su pazienti naïve sia fra i pazienti che hanno ricevuto un trattamento pregresso.

È stato recentemente concluso il più vasto programma di fase III, che ha coinvolto 2.300 pazienti in 25 paesi, su una terapia completamente orale e priva di interferone per il trattamento dell'epatite C di genotipo 1. Il regime, con e senza ribavirina, ha dimostrato di essere in grado di ottenere la risposta SVR12 nel 99% di determinate tipologie di pazienti. Sono stati osservati tassi di risposta SVR12 compresi fra il 92% ed il 96% anche in pazienti difficili da trattare (pazienti cirrotici).

■ IPERTENSIONE ARTERIOSA

Valori diversi di PAS nelle due braccia predicono eventi futuri

Esistono correlazioni tra differenze di PAS rilevate nel braccio destro e nel braccio sinistro e rischio di futuri eventi cardiovascolari? La risposta è affermativa: lo rivela uno studio recente che ha preso in esame i dati pressori di 3390 soggetti di età media 61.1 anni, senza segni di malattia cardiovascolare al basale (Am J Med 2014; 127: 209-215). Nel 9.4% dei soggetti dell'intera coorte è stata osservata una differenza pressoria tra le due braccia. Nel follow-up durato 13.3 anni,

17.6% partecipanti ha avuto un primo evento cardiovascolare, inclusi i soggetti che avevano una differenza di pressione arteriosa sistolica tra le due braccia ≥ 10 mmHg (83 soggetti, 26.2%). La figure 1 e 2 illustrano, rispettivamente, la distribuzione delle differenze nelle misurazioni e l'incidenza di eventi cardiovascolari. Quando confrontati con i pazienti nei quali non si registravano differenze tra le due braccia, i soggetti con differenti misurazioni risultavano più vecchi (63 vs 60.9 anni), con una maggiore prevalenza di diabete mel-

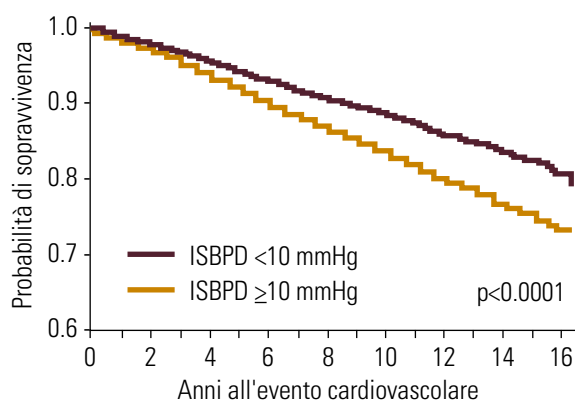
lito (13.3% vs 7.5%), PAS più elevata (136.3 mmHg vs 129.3 mmHg) e una colesterolemia totale più alta (212.1 mg/dL vs 206.5 mg/dL).

L'analisi dei dati raccolti ha permesso agli autori di determinare un rischio significativamente più elevato di incorrere in eventi cardiovascolari (HR 1.38, IC 95% 1.09-1.75); per ogni incremento di 1 unità di deviazione standard nella differenza assoluta di PAS, il rischio di evento cardiovascolare era di 1.07. Non sono state tuttavia riscontrate associazioni con la mortalità conseguente all'evento.

Poiché si tratta di una misurazione che, nella sua estrema semplicità, acquisisce un importante valore prognostico, anche quando le differenze riscontrate si possono configurare come modeste, gli autori suggeriscono un uso clinico allargato di questa procedura.

Figura 1

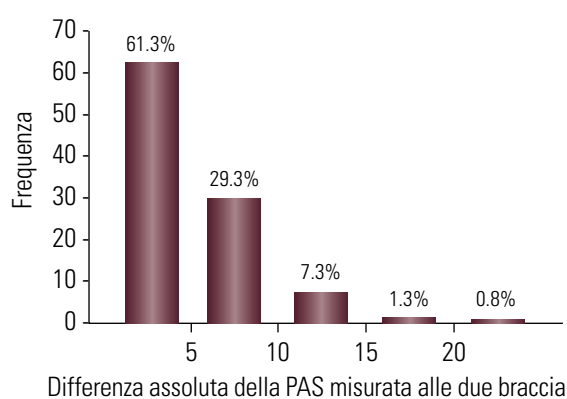
Sopravvivenza ad eventi CV in relazione alla differenza di PAS tra braccia



ISBPD= Interarm systolic blood pressure difference Am J Med 2014; 127: 209-15

Figura 2

Distribuzione percentuale delle differenze di PAS tra le due braccia



Am J Med 2014; 127: 209-15

■ MEDICINA DI GENERE

Ictus al femminile, si sopravvive meno e male

Uno studio pubblicato su *Neurology* ha dimostrato che le donne che sopravvivono a un ictus hanno una qualità di vita peggiore rispetto agli uomini. L'analisi ha coinvolto 1.370 pazienti fra 56 e 77 anni e ha valutato la capacità residua di muoversi, di aver cura di sé, di svolgere le normali attività quotidiane e altri aspetti quali la depressione, l'ansia e il dolore (*Neurology* 2014; doi: 10.1212/WNL.0000000000000208).

I risultati hanno mostrato che nelle donne la qualità di vita misurata a un anno dall'evento risultava peggiore: a 3 mesi dall'ictus le donne, rispetto ai maschi, presentavano maggiori problemi di mobilità e livelli più elevati di dolore o disagio, di ansia e di depressione, specie oltre i 75 anni. A 1 anno dall'evento, la qualità della vita nelle donne continuava ad essere peggiore rispetto agli uomini, a prescindere dall'età.

"Si tratta di un'ulteriore evidenza della differenza di genere nelle manifestazioni della malattia cerebrovascolare. - sostiene **Paola Santalucia**, Specialista in Neurologia e Cardiologia presso l'Ospedale Policlinico di Milano e vicepresidente di ALT - Considerando l'andamento degli eventi cerebrovascolari per sesso

vediamo che c'è una prevalenza del sesso femminile nel giovane adulto e nel grande anziano, suggerendo l'importanza di individuare i fattori di rischio esclusivi della donna in questi periodi della vita".

La donna - continua la dottoressa Santalucia - ha più spesso un profilo di depressione e ha una condizione sociale differente rispetto all'uomo, caratterizzata spesso dalla solitudine. Questo crea un profilo socio-demografico della donna anziana più fragile.

Per questo è importante un cambiamento sostanziale di paradigmi, disegno degli studi clinici di intervento farmacologico e dell'attenzione alle cure che preveda un approccio di genere efficace per migliorare l'intervento sanitario globale sia negli uomini che nelle donne.

► Linee guida ufficiali dell'AHA

L'attenzione che la comunità scientifica internazionale ha rivolto, nel corso dell'ultimo decennio, alle differenze di sesso e di genere nella malattia cardio - e cerebrovascolare, si è concretizzata in un documento che l'American Heart and Stroke Association (AHA/ASA) ha pubblicato recentemente su *Stroke* (DOI:

10.1161/01.str.0000442009.06663.48). Parliamo delle prime linee guida ufficiali su rischio e prevenzione dell'ictus nella donna, che confermano il ruolo di alcuni fattori di rischio peculiari e tipici della donna. La probabilità di avere un ictus per la donna è aumentata in almeno tre periodi distinti della sua vita. La donna giovane ha un profilo di rischio molto particolare legato all'assetto ormonale naturale, alla contraccezione e alla gravidanza. Il periodo perimenopausale e la menopausa rappresentano il momento critico di transizione nella vita della donna in cui viene meno il meccanismo protettivo degli ormoni femminili rispetto alla manifestazione della malattia cardiovascolare e, in ultimo, la longevità della donna la espone ad un rischio maggiore di eventi in età avanzata. Accanto a questi, altri fattori di rischio ben noti quali la fibrillazione atriale, il diabete mellito e l'ipertensione confermano il proprio ruolo nell'aumentare la probabilità di ictus cerebrale, insieme ad alcuni fattori emergenti e di grande importanza come la depressione e lo stress psicosociale. Per quanto riguarda i soliti noti, l'obesità, il fumo e la sindrome metabolica si confermano importanti anche nella donna così come nell'uomo.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento

■ TERAPIA ANTALGICA

Prescrivere con appropriatezza nel dolore lieve-moderato

Ricevere le terapie atte a rendere liberi dal dolore è un diritto di ogni paziente. Compito del medico è prescrivere un trattamento appropriato, ove il beneficio atteso è superiore ai possibili effetti negativi previsti, con un margine sufficiente a giustificarne la scelta. Appropriatezza prescrittiva definisce dunque un intervento sanitario correlato al bisogno del paziente, fornito nei modi e nei tempi adeguati, con bilancio positivo tra benefici, rischi, costi. In altre parole, il farmaco giusto al soggetto giusto, al momento giusto, da parte dell'operatore giusto, nella struttura giusta ...

Molte sono le condizioni di dolore che vengono riscontrate in medicina generale e in buona parte riguardano l'apparato muscoloscheletrico. Per il trattamento di queste affezioni vengono impiegati farmaci analgesici sulla base della loro potenza antidolorifica: farmaci non oppioidi nel dolore lieve, oppioidi minori nella sintomatologia di tipo moderato e oppioidi maggiori quando il dolore raggiunge intensità grave. Parlando in termini di appropriatezza terapeutica, il criterio che deve guidare la scelta dell'analgesico è quello dell'intensità del dolore (*tabella 1*).

I farmaci non oppioidi per il tratta-

mento del dolore lieve sono rappresentati dal paracetamolo, da solo o in associazione a tramadolo, e dai Fans. Si tratta i farmaci con un'efficacia ben collaudata e comprovata per il controllo della sintomatologia algica. È opportuno tenere in considerazione che la presenza di alcune condizioni del paziente può diventare un fattore limitante la scelta del farmaco: è il caso per esempio di pazienti con funzione renale compromessa o con comorbidità di pertinenza cardiologica (scompenso cardiaco, terapia antiaggregante, arteriopatie periferiche). In questi soggetti le raccomandazioni consigliano di evitare l'uso di Fans in favore di farmaci modulatori del segnale doloroso a livello delle corna posteriori del midollo: paracetamolo e tramadolo (clearance della creatinina < 10 mL/min).

In merito alle associazioni contenenti paracetamolo, recentemente l'FDA statunitense ha pubblicato una raccomandazione rivolta ai medici invitandoli a non prescrivere formulazioni contenenti una quantità unitaria di paracetamolo superiore a 325 mg (a partire dal gennaio 2014) per contrastare il possibile abuso e la conseguente esposizione al rischio di epatotossicità severa secondaria a dosaggio eccessivo. Le motivazioni addotte dall'ente americano sono la mancanza di dati disponibili che dimostrino che l'assunzione di più di 325 mg di paracetamolo per dose fornisce benefici aggiuntivi senza aggiungere rischi per la comparsa di episodi di epatotossicità (in Italia l'associazione potenzialmente coinvolta è paracetamolo più codeina).

sicità severa secondaria a dosaggio eccessivo. Le motivazioni addotte dall'ente americano sono la mancanza di dati disponibili che dimostrino che l'assunzione di più di 325 mg di paracetamolo per dose fornisce benefici aggiuntivi senza aggiungere rischi per la comparsa di episodi di epatotossicità (in Italia l'associazione potenzialmente coinvolta è paracetamolo più codeina).

Tabella 1

Dolore acuto: indicazioni degli analgesici in funzione dell'intensità del sintomo

Intensità del Dolore
Lieve NRS=1-4
Paracetamolo
Paracetamolo/tramadolo
Moderata NRS=5-6
Paracetamolo/tramadolo
Tramadolo
Paracetamolo/codeina
Paracetamolo/ossicodone
Severa NRS=7-10
Tramadolo
Ossicodone
Fentanil
Metadone
Morfina
Ossicodone/naloxone
Paracetamolo/ossicodone
Tapentadolo

Aggiornate le linee guida italiane sulla profilassi antimalarica

Sono firmate dalla Società Italiana di Medicina Tropicale; a seconda del livello di rischio della destinazione e della durata della permanenza sono previste diverse opzioni di chemioprolassi

Elisabetta Torretta

Oltre la metà della popolazione mondiale è a rischio di contrarre malattie trasmesse da insetti, quali la malaria e la dengue. Considerando la rapida evoluzione delle raccomandazioni per la profilassi antimalarica la Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET) ha approntato una serie di raccomandazioni rivolte ai viaggiatori che si recano in aree endemiche.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito un "ABCD della malaria" con i principi fondamentali della protezione dalla malattia: A (awareness) = consapevolezza; B (bite prevention) = protezione dalle punture di insetto; C = chemioprolassi; D = diagnosi. A questi se ne può associare un quinto ("E") che sta ad indicare il trattamento medico di emergenza. La quantificazione del rischio di malaria è un elemento di importanza fondamentale, anche se non sempre facile. Le linee guida italiane considerano una suddivisione delle aree geografiche in tre livelli di rischio:

- alto rischio - destinazioni con incidenza >10 casi/100.000 viaggiatori e/o API (*annual parasite incidence*, numero di casi diagnosticati in un'area specifica in un dato periodo di tempo) >10/1000 residenti;
- basso rischio - destinazioni con incidenza da 1 a 10 casi/100.000 viaggiatori e/o API 1-10/1000 residenti;
- minimo rischio - destinazioni con

incidenza <1 caso/100.000 viaggiatori e/o API <1/1000 residenti. In funzione di questa suddivisione i principi "A" e "B" sono raccomandati in tutte e tre le aree, mentre "C", "D" ed "E" vanno considerati in relazione al grado di rischio.

La protezione dalle punture degli insetti comprende norme comportamentali (indumenti protettivi, evitare le ore comprese fra il tramonto all'alba), repellenti e insetticidi, protezioni meccaniche e protezioni combinate chimiche-meccaniche.

In accordo con le raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità i repellenti devono essere evitati nei bambini con meno di 2 anni e possono essere utilizzati alla concentrazione del 10% in bambini di 2-12 anni. Oltre i 12 anni il dietiltoluamide (DEET) può essere usato fino a concentrazione del 30% (una volta al giorno), l'icaridina a concentrazioni fino al 35% (una volta al giorno) e il citridiol fino a concentrazioni del 40% (4 volte al giorno). Durante la gravidanza la concentrazione di citridiol ammessa è fino al 20% (2 volte al giorno); vanno invece evitati DEET e icaridina.

► Chemioprolassi

La chemioprolassi è raccomandata come prima scelta in tutte le aree ad alto rischio (da sottolineare che in caso di *Plasmodium vivax*, contro il

quale la chemioprolassi è in genere inefficace, rimane come unica arma di prevenzione una accurata protezione dalle punture di insetto e una diagnosi precoce). I farmaci disponibili in Italia comprendono:

- atovaquone/proguanil, 250/100 mg/die (1 giorno prima di entrare nell'area a rischio, durante la permanenza e 7 giorni dopo il rientro);
- cloroquina, 300 mg/settimana (2 settimane prima di entrare nell'area a rischio, durante la permanenza e 4 settimane dopo il rientro);
- doxiciclina, 100 mg/die (1 giorno prima di entrare nell'area a rischio, durante la permanenza e 28 giorni dopo il rientro);
- meflochina, 150 mg/settimana (2 settimane prima di entrare nell'area a rischio, durante la permanenza e 4 settimane dopo il rientro).

► Trattamento di emergenza

In caso di insorgenza di febbre durante la permanenza in aree endemiche (con l'eccezione dei primi 7 giorni a motivo del periodo di incubazione della malattia) è necessario richiedere assistenza medica entro le 24 ore. Deve anche sorgere sospetto di malaria in caso di comparsa di febbre nei primi 3 mesi dopo il viaggio. In caso di conferma di malattia è necessario idoneo trattamento, senza però sospendere la chemioprolassi.

Soggetti che si rechino in zone a rischio e che non hanno fatto la chemioprolassi dovrebbero essere muniti di farmaci antimalarici. In Italia i farmaci disponibili sono:

► diidroartermisinina/piperachina - 1 dose/die per 3 giorni

- 5-6 kg: 80/10 mg
- 7-12 kg: 160/20mg
- 13-24 kg: 1 compressa, 320/40 mg
- 25-36 kg: 2 compresse
- 36-74 kg: 3 compresse
- 75-100 kg: 4 compresse

► atovaquone/proguanina - 1 dose/die per 3 giorni

- 5-8 kg: 2 compresse pediatriche
- 9-10 kg: 2 compresse pediatriche
- 11-20 kg: 1 compressa adulti
- 21-30 kg: 2 compresse adulti
- 31-40 kg: 3 compresse adulti
- ≥41 kg: 4 compresse adulti

► Gruppi particolari

Una valutazione individuale va applicata a particolari gruppi di viaggiatori, quando il rischio di sviluppare malattia grave e/o complicata è elevato. È il caso delle donne incinte o che allattano: evitare le zone a rischio è la prima misura da raccomandare ma, in caso ciò non fosse applicabile, è da valutare con attenzione e cautela il rapporto rischi/benefici connesso ad una eventuale chemioprolassi. Lo stesso vale per neonati, bambini e adolescenti. Mentre per chi effettua viaggi brevi, anche se ripetuti con frequenza, la decisione per la chemioprolassi dipende molto dal livello di rischio che contraddistingue la meta del viaggio.

La presenza di eventuali condizioni croniche, infine, merita una adeguata valutazione perché, di caso in caso, potrebbero essere richieste particolari cautele e/o aggiustamenti posologici (tabella 1).

Tabella 1

Profilassi antimalarica in viaggiatori con particolari situazioni cliniche

Epilessia

- Controindicate cloroquina e meflochina
- Doxiciclina può ridurre le concentrazioni di fenitoina, carbamazepina e barbiturici

Terapia anticoagulante

- Cloroquina non ha interazioni documentate con warfarin
- Meflochina probabilmente non ha interazioni, ma si raccomanda di iniziare la profilassi 2-3 settimane prima e valutare l'INR
- Doxiciclina può ridurre l'effetto degli anticoagulanti
- Atovaquone/proguanil aumenta l'effetto di warfarin, ma non sono riportati eventi avversi

Deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

- Cloroquina potrebbe causare rischio di emolisi, anche se non sembrerebbe a dosaggi profilattici
- Meflochina, atovaquone/proguanil e doxiciclina non sembrano associati a rischio di emolisi

Immunodeficienza

- Particolarmente importante la chemioprolassi e un'immediata diagnosi

HIV/AIDS

- Gli antimalarici potrebbero interagire con gli antiretrovirali: le singole interazioni vanno valutate prima di scegliere la chemioprolassi

Pazienti immunosoppressi

- Particolarmente importante una corretta informazione sulla prevenzione della malaria. Eventuali interazioni farmacologiche vanno preventivamente valutate

Splenectomizzati

- A causa dell'aumentato rischio di malaria grave, i pazienti dovrebbero evitare aree endemiche

Malattie epatiche

- Valutare la severità della malattia prima del viaggio.
- In caso di insufficienza epatica sono controindicati tutti gli antimalarici e il viaggio dovrebbe essere evitato
- Malattia epatica grave: controindicati tutti gli antimalarici, tranne atovaquone/proguanil
- Malattia epatica moderata: si possono assumere atovaquone/proguanil e meflochina
- Malattia epatica lieve: possono essere usati cloroquina, atovaquone/proguanil o meflochina
- Cautela con doxiciclina

Insufficienza renale

- Cloroquina: ridurre il dosaggio in caso di insufficienza renale grave
- Atovaquone/proguanil è controindicato in pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min e in pazienti emodializzati
- Meflochina e doxiciclina possono essere usati anche con insufficienza renale grave

Cardiopatologia grave

- Meflochina non è raccomandata in pazienti con disordini della conduzione cardiaca.
- Farmaci cardioattivi concomitanti, soprattutto i betabloccanti, vanno assunti con cautela

Malaria cronica o splenomegalia malarica iper-reattiva

- Causa rischio di febbre emoglobinurica, continuare chemioprolassi a lungo termine con meflochina o, preferibilmente, doxiciclina.

Obesità

- Non sono disponibili specifici dati su soggetti in sovrappeso.
- Si suggerisce un aumentato dosaggio di meflochina (1.5 compresse/sett se sopra i 90 kg e 2 compresse sopra i 120).
- Non ci sono informazioni su altri farmaci

Metodo psiconcologico di Simonton, mente, corpo, emozioni, guarigione

Il metodo Simonton è nato negli anni '70 in seguito all'osservazione che pazienti oncologici in psicoterapia avevano tendenzialmente una prognosi migliore rispetto ad altri con la stessa patologia e con un quadro clinico peggiore. Il programma si propone di potenziare le naturali forze di autoguarigione e migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari

Luisa Merati

Medico internista
Specialista in psicologia clinica,
psicoterapeuta
Consulente certificata
Metodo psiconcologico Simonton (SCC)

I dottor Carl Simonton, noto oncologo e radioterapista americano, insieme alla sua équipe del centro di ricerche sul cancro di Forthworth, condusse uno studio della durata di 7 anni - dal 1974 al 1981 - su suoi pazienti colpiti da cancro in uno stadio avanzato. I risultati furono sorprendenti: grazie a un accompagnamento psicologico essi erano sopravvissuti mediamente il doppio del tempo rispetto ad altri pazienti non in psicoterapia e tre volte più a lungo della media nazionale dei malati di cancro. In 4 anni lo studio aveva coinvolto 159 pazienti, per nessuno dei quali era stato previsto più di un anno di vita; nel 19% dei casi il cancro era scomparso completamente ed era decisamente regredito in un altro 22%. Coloro che non erano sopravvissuti avevano, in media, raddoppiato il periodo di sopravvivenza previsto.

“Perché se l'intero sistema integrato di mente, corpo ed emozioni, che costituisce l'intera persona, non converge in direzione della salute, allora gli interventi puramente fisici possono non avere successo” (Simonton, Matthews-Simonton & Creighton, 2005).

► Psicologia e cancro

Da diversi anni le ricerche in campo medico continuano a dare conferma delle connessioni tra corpo, mente, emozioni e spirito. In particolare è stato rilevato che alcuni tratti psicologici possono predisporre al cancro, come:

- senso di impotenza di fronte a una situazione di stress
- trattenere le proprie emozioni o essere incapace di esprimerle (specialmente la rabbia)
- risentire dell'incomunicabilità con un genitore o con tutti e due.

Nei pazienti oncologici, inoltre, il dott. Simonton ha rilevato il problema della mancanza di speranza, quindi dell'esistenza di aspettative negative, e di come queste possano influire sui risultati delle terapie e sulla prognosi.

Nella comprensione di questi meccanismi un ruolo importante ha avuto anche la cosiddetta PNEI (psiconeuroendocrinoimmunologia), branca della medicina che si occupa delle relazioni fra il funzionamento del sistema nervoso, del sistema immunitario e del sistema endocrino.

Secondo la teoria dell'immunosor-

Tabella 1

Metodo Simonton: punti fondamentali del programma

- Decidere di tornare a stare bene, facendo tutto ciò che serve a stare bene
- Decidere di lasciarsi guidare nelle decisioni dalla gioia e dal proprio desiderio insieme alla saggezza naturale che è dentro di sé
- Sviluppare la fiducia in se stessi e in tutto ciò che esiste
- Chiedere aiuto ed essere pronti ad accettarlo
- Prendere coscienza dei propri pensieri, sensi di colpa, risentimenti
- Accettare sempre più di essere responsabile della propria vita, salute, felicità
- Lasciare emergere le proprie emozioni e accettarle, imparare a esprimerle nel modo più adatto
- Partecipare al proprio processo di guarigione con vitalità e ottimismo
- Coltivare ciò che stimola e dà conforto a livello mentale, emotivo e spirituale

veglanza le cellule del sistema immunitario (in particolare i globuli bianchi) sono normalmente in grado di distruggere le cellule cancerose aberranti; paralizzando il sistema immunitario si annullerebbe quindi la capacità dell'organismo di eliminare le cellule cancerose, creando condizioni patologiche che favoriscono la crescita e la diffusione della malattia. Tra i fattori in grado di influire negativamente sul sistema immunitario, un ruolo importante è attribuito allo stress, mentre le attività positive, anche quelle del pensiero, riducono lo stress e rinforzano il sistema immunitario, indirizzando favorevolmente i processi biologici.

► Il metodo Simonton

In questo contesto un ruolo cruciale è svolto dalle "credenze", cioè dalle convinzioni più profonde. Le credenze sono infatti in grado di modificare le connessioni cerebrali, per cui il tipo di pensieri che elaboriamo nei confronti della "nostra realtà" (Epitteto: noi non siamo sconvolti dagli avvenimenti ma da come li interpretiamo) può condizionare sia il sistema nervoso, che quello immunitario che quello endocrino. Attraverso un lavoro di individuazione delle credenze "malsane" che condizionano abitualmente le nostre emozioni negative e predispongono ad uno stato cronico di stress è possibile riorientare la psiche e l'organismo verso una condizione di maggiore salute (tabella 1).

Su queste basi Simonton ha individuato delle "linee guida" per lavorare con i malati di cancro:

- focalizzarsi su ciò che funziona "per quella persona", partendo dall'individuazione di 5 aspetti che portano gioia e gratificazione e rilevando, contemporaneamente, ciò

che interferisce con questi, solitamente lo stress emotivo;

- prendere in considerazione che noi siamo sani per natura, invitando quindi i pazienti a rispettare il potere guaritore della natura che è in noi e intorno a noi.

La validità dell'intuizione di Simonton è confermata dai più recenti studi biologici in base ai quali gli stimoli "ambientali" (tra questi considerando anche le emozioni) possono controllare anche l'attività genetica grazie alle funzioni della membrana cellulare (B.Lipton: La biologia delle credenze-ed. Macroedizioni 2006) (meccanismo di programmazione epigenetica).

Sul piano pratico il metodo psiconcologico di Simonton si compone di tre elementi fondamentali:

1. la meditazione
2. la trasformazione delle convinzioni malsane in convinzioni sane
3. la visualizzazione di immagini

positive sulla malattia, la terapia e le proprie risorse di autoguarigione (tabella 2).

Queste tre componenti contribuiscono a favorire la circolazione di endorfine, che si trovano in circolo in situazioni di gioia, piacere, serenità, stimolando positivamente il sistema immunitario.

Concludendo, determinati stimoli ambientali, esterni ed interni, possono causare condizionamenti, anche negativi (credenze malsane) che scatenano emozioni che influiscono negativamente (stress emotivo) sul nostro sistema di immunosorveglianza che ci protegge da gravi patologie tra cui il cancro: è possibile modificare queste credenze malsane attraverso un lavoro di individuazione che comprende anche momenti di meditazione e visualizzazione guidata, al fine di riorientare mente, corpo ed emozioni su un percorso di guarigione.

Tabella 2

Visualizzazione ideata dal Carl Simonton

1. Visualizzate le cellule cancerose come deboli e confuse, magari sotto l'aspetto di un mucchio di sabbia che può essere facilmente distrutto con un calcio o una pila di lattine di birra che cadono appena colpite da una palla.
2. Vedete la vostra terapia in tutta la sua potenza ed efficacia, forse immaginandola come un piede che distrugge con un calcio il mucchio di sabbia o una palla che abbatte le lattine.
3. Con gli occhi della mente, notate che le cellule sane non hanno difficoltà a guarire se vengono lievemente danneggiate dalla vostra terapia.
4. Immaginate un potente esercito di globuli bianchi pronti ad attaccare e annientare il tumore. Dovete vedere un vero e proprio esercito, con soldati, carri armati e caccia a reazione. Magari visualizzate i leucociti che ingoiano e distruggono le cellule malate o migliaia di palle che abbattono pile di lattine vuote.
5. Notate com'è aggressivo e motivato il vostro "esercito": non vede l'ora di fare a pezzi il cancro.
6. Ora vedete, con gli occhi della mente, le cellule cancerose morte e sconfitte che vengono espulse dall'organismo.
7. Immaginatevi in piena salute, mentre fate le cose che più vi piacciono.
8. Terminate la seduta di visualizzazione vedendo voi stessi mentre raggiungete i vostri obiettivi e vivete una vita piena, felice e soddisfacente.

Prevenzione del piede diabetico: il Chronic Care Model

I risultati dell'esperienza in Valtiberina toscana indicano che la popolazione inserita nel modulo Chronic Care Model ha un migliore compenso metabolico e un rischio ulcerativo inferiore rispetto alla popolazione diabetica non controllata nel Chronic Care model. Ciò fa pensare che un modello preventivo eseguito da persone esperte e con l'aggiunta del podologo può fare la differenza

Monica Piccini
Podologa, Anghiari (AR)

Rosella Guadagni
Medicina Generale, Anghiari (AR)

Si ringrazia per la collaborazione l'ASL 8 Arezzo, L'Azienda Aboca SPA Sansepolcro

S secondo l'Oms, sono circa 346 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo e si stima che i decessi per diabete e sue complicanze sono destinati a raddoppiare tra il 2005 e il 2030. I dati indicano che il 15% dei pazienti diabetici andrà incontro ad ulcerazione e il 20% dei pazienti ulcerati cronicizza ed evolverà verso l'amputazione: da qui nasce l'esigenza di mettere in atto misure preventive al fine di prevenire o ritardare lo sviluppo di lesioni e amputazioni in tali pazienti. Con un attento esame clinico affiancato da esami strumentali è possibile valutare il rischio di neuropatia e vasculopatia. Su queste basi lo screening podologico è lo strumento fondamentale di prevenzione. È dimostrato che il tasso di amputazioni può essere ridotto del 50% qualora vengano applicate le seguenti strategie: ispezione regolare del piede e della calzatura durante le visite periodiche del paziente, cura preventiva del piede e valutazione dell'idoneità delle calzature in soggetti ad alto rischio, approccio multidisciplinare nel caso di lesioni al piede, diagnosi precoce di vasculopatia periferica e intervento di rivascolarizzazione, continuo follow-up del paziente con pregressa ulcera al piede, registrazione delle amputazioni e delle ulcere del piede.

► Patogenesi del piede diabetico

L'eziopatogenesi del piede diabetico comprende la neuropatia periferica

(neuropatia sensitiva motoria e neuropatia vegetativa) - che rappresenta il principale fattore di rischio per l'ulcerazione del piede nel diabetico - e la vasculopatia diabetica che, a causa dell'insufficienza arteriosa (aterosclerosi e sclerosi di Moenckeberg), costituisce il fattore più importante nel determinarne l'esito e quindi il rischio di amputazione.

La neuropatia, più precisamente polineuropatia distale simmetrica, è definita come la "presenza di sintomi e/o segni di disfunzione dei nervi periferici in persone affette da diabete, dopo aver escluso altre cause; dal momento che studi prospettici hanno dimostrato che la perdita della sensibilità è un importante segno predittivo delle ulcere del piede è essenziale procedere a un esame neurologico dei piedi di tutti i pazienti diabetici.

► Scopi e obiettivi dello screening

Il controllo del piede dovrebbe essere praticato nei pazienti diabetici almeno una volta all'anno e con maggiore frequenza in quelli ad elevato rischio di ulcerazione. L'educazione, parte integrante della prevenzione, dovrebbe essere semplice e ripetitiva, mirata sia al personale sanitario che ai pazienti.

I capisaldi della prevenzione sono cinque:

- regolare ispezione ed esame del piede e della calzatura;
- identificazione del paziente ad alto rischio;
- educazione del paziente, della

famiglia e degli operatori sanitari;

- calzature appropriate;
- trattamento podologico della patologia non ulcerativa.

► Identificazione del paziente a rischio ulcerativo

Tutti i pazienti diabetici devono essere esaminati per la prevenzione del piede diabetico: pazienti con diabete di tipo 1 dopo 5 anni dalla diagnosi e pazienti di tipo 2 al momento della diagnosi.

Per individuare il paziente a rischio è sufficiente sottoporre il paziente a:

- esame ispettivo locale (deformità del piede, ipercheratosi, onicocriptosi, macerazione ecc....);
- test per la neuropatia (test monofilamento di Semmes-Weinstein, biotesiometro o diapason, RA);
- test per la vasculopatia (ricerca dei polsi periferici e ABI o indice di Winsor);
- classificazione del rischio ulcerativo per il paziente (punteggio DNI, rischio da classe 0 a classe 3)

I test da effettuare sono semplici, ripetibili, di facile esecuzione, ad alta sensibilità e specificità e di bassissimo costo. Attraverso l'individuazione della presenza/assenza di neuropatia, deformità e macroangiopatia distale è possibile individuare e stratificare il rischio ulcerativo nel paziente diabetico (*tabella 1*).

L'esecuzione dei test nello screening per il piede diabetico non è più esclusivo appannaggio del diabetologo, ma dopo adeguato training, altre figure professionali possono essere coinvolte, in particolare il podologo, l'infermiere dedicato e il medico di medicina generale. È stato dimostrato chiaramente che la creazione di un gruppo multidisciplinare per la prevenzione del piede diabetico si accompagna ad una successiva ridu-

Tabella 1			
Definizioni dei gruppo di rischio			
	Grado di rischio	Caratteristiche cliniche	Periodicità controlli
Classe 0	Assente	Neuropatia o arteriopatia o deformità	Annuale
Classe 1a	Medio	Neuropatia	Semestrale
Classe 1b	Medio	Polsi ridotti e/o ABI <0.9	Semestrale
Classe 2a	Elevato	Neuropatia in presenza di elevati carichi plantari	Trimestrale
Classe 2b	Elevato	Polsi assenti e/o ABI <0.5	Trimestrale
Classe 3	Altissimo	Pregressa ulcera e/o amputazione	Mensile

zione dei tassi di amputazioni.

In tutti i Paesi la gestione della cura di questa complicanza del diabete è organizzata su almeno tre livelli:

- **Livello 1** - medico di medicina generale, podologo, infermiere specializzato; attività di screening, prevenzione, educazione
- **Livello 2** - diabetologo chirurgo (generale, ortopedico, vascolare)
- **Livello 3** - clinica specializzata sulle malattie del piede (ambulatorio di riferimento regionale).

► Integrazione per grandi risultati

Nell'anno 2010, in Valtiberina è stato effettuato un Progetto Screening realizzato dal team di Mmg (del comune di Anghiari, Monterchi e Caprese Michelangelo), podologo, infermiere professionale e dietista esaminando un campione non selezionato di 131 pazienti presso il distretto socio-sanitario di Anghiari ASL 8 Arezzo.

I risultati di tale screening hanno evidenziato che il 54% dei diabetici era in classe di rischio medio-elevato di sviluppare una lesione ulcerativa e presentava complicanze di tipo neuro- e vasculopatico; il 23% era in classe di rischio 1, il 18% era a rischio 0 e il 7% presentava ulcere complicate inviate all'Ambulatorio Piede Diabetico di riferimento. Due soggetti si sono presentati all'osservazione con

importante ulcera neuropatica metatarsale infetta e con esposizione ossea, inconsapevoli della problematica, e sono stati inviati al centro di riferimento per iniziare la terapia antibiotica e l'utilizzo del tutore di scarico.

Nell'anno 2012 è stato possibile ripetere lo screening in pazienti diabetici afferenti a Mmg del comune di Sansepolcro, all'interno di un Modulo del Chronic Care Mode (CCM).

Grazie al contributo dell'Azienda Aboca SPA di Sansepolcro e in accordo con i Mmg del Modulo del CCM, la figura del podologo ha collaborato nel team multidisciplinare. L'efficienza del Chronic Care Model è basata sull'interazione fra operatori che lavorano in maniera proattiva nel processo di cura di un paziente, informato e consapevole esecutore del proprio trattamento, attraverso richiami periodici e personalizzati. Questo permette il passaggio da una passiva medicina di attesa alla sanità di iniziativa.

► Ruolo del podologo nel Chronic Care Model

il Chronic Care Model ad oggi prevede come figure professionali il Mmg, l'infermiere e OSS.

All'interno del CCM, il podologo si inserirebbe non solo come figura preventiva per il rischio ulcerativo ma an-

che come educatore del paziente considerando che ancora ad oggi gran parte della popolazione non è a conoscenza della "problematica piede".

Il podologo esegue i test per lo screening della neuropatia e vasculopatia con gli strumenti elencati, riporta nella scheda lavoro i dati raccolti, individua e classifica il paziente a rischio ulcerativo e prende contatti sia con il Mmg del paziente sia, se necessario, con il diabetologo.

I pazienti esaminati sono quindi sottoposti a ripetuti controlli a seconda del rischio e rivalutati a 3-6-12 mesi, con l'obiettivo costante di prevenire ed educare il paziente diabetico, ma anche di effettuare una prevenzione efficace e capillare a livello territoriale selezionando i casi che andranno indirizzati all'Ambulatorio di riferimento.

Dato l'elevato costo complessivo delle amputazioni e il relativo risparmio associato alla cura conservativa del piede quest'ultima sarà la scelta migliore anche nei termini di economia sanitaria.

Perché una figura appositamente dedicata? Perché il piede diabetico è un problema complesso e cronico dove il rischio è sempre presente, di conseguenza rappresenta una situazione che può diventare difficilmente gestibile se non trattata anche nelle fasi preventive. La figura del podologo si colloca tra il Mmg e l'infermiere che, nella pratica quotidiana, molto spesso si trovano a gestire la complicità piede diabetico insieme ad altri problemi complessi. In particolare, essendo il Chronic Care Model un sistema di cura proattivo (ma, ciò che più conta, preventivo) la figura del podologo può costituire un primo filtro specialistico per la corretta gestione del paziente già complicato, ed essere una figura di riferimento specifica territoriale anche per la corretta informazione ed educazione

igienica. Questi ultimi elementi rappresenterebbero, se correttamente divulgati e recepiti, un valore aggiunto del modello preventivo, che porterebbe così ad un vero e proprio salto di qualità nell'impatto sulla popolazione del diabete e delle sue complicanze come il piede diabetico.

Le due esperienze a confronto

- Lo screening Rischio Piede Diabetico, condotto nell'anno 2012 presso gli ambulatori dei Mmg all'interno del Modulo Chronic Care Model di Sansepolcro, ha raccolto un campione di 103 pazienti diabetici (figura 1).
- Il precedente screening per Rischio Piede Diabetico, effettuato nel 2010 presso il distretto socio-sanitario Asl 8 Arezzo, ha coinvolto un campione di 131 pazienti affetti da diabete mellito. I pazienti afferivano ai Mmg del comune di Anghiari, Monterchi e Caprese Michelangelo, non inseriti nel Modulo Chronic Care Model (figura 2).

Figura 1

Chronic Care Model: classi di rischio

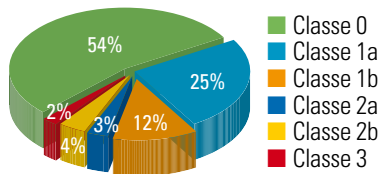
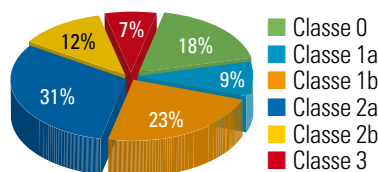


Figura 2

Distretto Anghiari Arezzo Asl 8 - classi di rischio



Conclusioni

Nella nostra esperienza la popolazione inserita nel modulo Chronic Care Model risulta avere, oltre ad un migliore compenso metabolico, anche un rischio ulcerativo nettamente inferiore rispetto alla popolazione diabetica non controllata nel Chronic Care Model. Ciò fa pensare che un modello preventivo eseguito da persone esperte e con l'aggiunta del podologo per lo screening del piede diabetico può fare la differenza.

Definire delle classi di rischio permette di effettuare una strategia mirata di prevenzione delle ulcerazioni nella popolazione diabetica e, soprattutto, permette di individuare i pazienti con lesioni pre-ulcerative ed ulcerative da inviare immediatamente all'ambulatorio diabetologico attuando una vera integrazione tra ospedale-territorio.

Superare il dualismo ospedale-territorio ci sembra un aspetto culturale dagli importanti riflessi pratici: le strutture ospedaliere come i presidi territoriali sono da intendersi come luoghi di erogazione di cure di unico servizio sanitario regionale deputato a soddisfare, in momenti diversi e situazioni differenti, il bisogno assistenziale del cittadino malato. In questa prospettiva il personale sanitario si adopererà a prestare la propria opera nel contesto più adatto alle necessità socio-assistenziali soprattutto nei pazienti affetti da cronicità.

Bibliografia

- Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico (Gruppo di studio del Piede Diabetico della Società Italiana di Diabetologia e dell'Associazione Medici Diabetologi).
- M.D. medicinae Doctor (Anno XIX, numero 2-15 febbraio 2012)
- The Foot in Diabetes (Third Edition) Andrew JM Boulton, Henry Connor, Peter R Cavanagh
- Arterioipatia Diabetica degli arti inferiori, (Andrea Stella e Mauro Gargiulo)
- Il Piede Diabetico, approccio chirurgico, Iperbarico e Ortesico (Antonio Gismundi, Mario Giancursio, Maria Masi)
- Toscana Medica, rivista n°6 giugno 2013.

Basi dell'efficacia clinica del D-mannosio e dell'estratto di melagrana nelle infezioni urinarie

Patologie ad elevata incidenza nella popolazione femminile sono gravate da alti tassi di recidiva.

La disponibilità di combinazioni nutraceutiche può rappresentare una valida alternativa sia per la terapia che per la profilassi delle infezioni urinarie

Antonello E. Rigamonti

*Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità
Università di Milano, Milano*

Sebbene normalmente sia un commensale della microflora intestinale di molti mammiferi, *Escherichia coli* è anche frequentemente associato a numerose malattie infettive, tra cui le infezioni del tratto urinario (UTI). Questi ceppi batterici sono definiti uropatogeni (UPEC) e posseggono una moltitudine di fattori di virulenza come fimbrie, flagelli, tossine, rivestimento polisaccaridico, siderofori e altre proprietà capaci di contrastare, a livello del tratto urinario, la risposta innata e acquisita del sistema immunitario dell'ospite (Hooton e Stamm, 1997; Svanborg e Godaly, 1997).

Le UTI hanno un'elevata incidenza nella popolazione femminile, interessando quasi una donna su due almeno una volta nella vita. Le infezioni spesso recidivano nei mesi successivi, nonostante l'uso appropriato di antibiotici.

Le UTI compaiono quando un ceppo UPEC colonizza la mucosa periuretrale e ascende attraverso l'uretra alla vescica e, in alcuni casi, attraverso l'uretere al rene. A differenza della cistite, la pielonefrite è un evento raro nelle donne con cistite non trattata e nelle donne e negli uomini con batteriuria asintomatica non trattata.

La cistite acuta (non complicata) è considerata una condizione benigna con rapida risoluzione della sintomatologia anche senza trattamento (Christiaens et al., 2002; Ferry et al., 2007). Tuttavia, a causa dei sintomi urologici invalidanti, come disuria, pollachiuria, urgenza minzionale e dolorabilità pelvica, la terapia antimicrobica è spesso

prescritta (Gupta et al., 2011).

La scelta del regime antibiotico sta diventando sempre più difficile per la crescente resistenza antimicrobica dei ceppi UPEC in diverse aree geografiche: mentre la resistenza ad amoxicillina e trimetoprim-sulfametossazolo ha raggiunto il 20% in molte regioni del mondo, inclusa l'Italia, quella a fluorochinoloni, cefalosporine orali e amoxicillina-clavulanato è generalmente limitata, non superando il 10%. L'esteso uso dei fluorochinoloni ha comportato un aumento di ceppi UPEC resistenti; tuttavia, la resistenza a nitrofurantoina, fosfomicina e mecillinam è estremamente bassa, ma il quadro microbiologico potrebbe cambiare rapidamente nei prossimi anni (Meier et al., 2011; Nicolle, 2011).

Ogni medico, nell'atto di prescrivere un antibiotico per una UTI, dovrebbe considerare le potenziali implicazioni ecomicrobiologiche (cioè la selezione di batteri multiresistenti) e il quadro epidemiologico delle resistenze antimicrobiche nella regione geografica di appartenenza (Foxman e Frerichs, 1985; Gupta et al., 2011).

Il problema diventa ancor più urgente quando si considerano le UTI ricorrenti (definite come 2 infezioni in 6 mesi o 3 o più infezioni in 1 anno), per le quali è tuttora controversa l'adozione di una profilassi antibiotica a lungo termine o anche solo post-coitale, essendo poco efficaci le norme comportamentali e non trascurabili gli effetti collaterali e i costi della terapia farmacologica (Hooton, 2012).

Si comprende quindi la necessità di terapie alternative, eventualmente nutraceutiche.

► Efficacia farmacologica, microbiologica e clinica del D-mannosio

Come la maggior parte dei patogeni Gram negativi, *E. coli* è dotato di numerose strutture adesive (Remaut e Waksman, 2004), che permettono a questi microrganismi di riconoscere e colonizzare specifiche nicchie nell'ospite. Le fimbrie di tipo 1 (fim) e i pili associati alla pielonefrite (pap) rappresentano le adesine che caratterizzano i ceppi UPEC (Schilling et al., 2001; Mulvey, 2002; Berglund e Knight, 2003). Gli stessi ceppi UPEC spesso esprimono i geni per entrambe le adesine (fim e pap), che possono essere attivati o inibiti in risposta alle condizioni ambientali attraverso un raffinato meccanismo di regolazione genica attuato dagli operoni fim e pap (Xia et al., 2000).

La specificità di legame dei ceppi UPEC all'uroepitelio è assicurata dall'adesione fimbriale a distinti recettori presenti sulla superficie cellulare. Più precisamente, i pili di tipo 1, espressi dai ceppi di *E. coli* che causano UTI, come le cistiti (Langermann et al., 1997; Ronald et al., 2001), si legano a una glicoproteina ricca di residui di mannosio, detta uroplachina la (Old, 1972; Firon et al., 1982; 1984; Wu et al., 1996; Zhou et al., 2001). Nelle UTI ascendenti i ceppi UPEC usano i P-pili per legarsi ai recettori glicolipidici contenenti residui di galabiosio nei reni e causare pielonefrite (Kallenius et al., 1980; Leffler e Svanborg-Eden, 1980; Lund et al., 1987; Dodson et al., 2001).

I ceppi UPEC possono invadere le cellule uroepiteliali con un meccanismo pilo-dipendente. Raggiunto lo spazio intracellulare, i batteri formano le co-

siddette colonie batteriche intracellulari (IBC), che costituiscono il substrato microbiologico del biofilm, che riveste la parete vescicale, creando un ambiente protetto dagli antibiotici e dal sistema immunitario dell'ospite (Justice et al., 2004). I batteri che fanno parte delle IBC esprimono i componenti molecolari del pilo di tipo 1. Alcuni batteri possono abbandonare la cellula infettata e invadere altre cellule uroepiteliali vicine, stabilendosi un quiescente *reservoir*, che può essere la fonte microbiologica per la ricorrenza delle UTI (o della batteriuria asintomatica) (Mulvey et al., 1998) (figura 1).

Delle varie adesine espresse dai ceppi UPEC, i pili di tipo 1 sono quelle più prevalenti (Brinton, 1959; Buchanan et al., 1985; Hultgren et al., 1985; Langermann et al., 1997; Bahrani-Mougeot et al., 2002), essendo espresse da un elevato numero di ceppi patogeni e commensali nell'ambiente e usati in laboratorio per gli studi di microbiologia (Fukui et al., 2004).

Il pilo di tipo 1 consiste in una struttura lineare di subunità (FimA), non covalentemente legate, che si ripetono secondo un andamento destro-elicoideale, che termina in una breve estremità, formata dalle subunità FimF e FimG, che fungono da adattatore, e FimH, che è l'adesina propriamente detta (Thanassi et al., 1998; Knight et al., 2000; Sauer et al., 2000; Choudhury et al., 1999; Sauer et al., 1999; 2000; Zavialov et al., 2003). FimH, una proteina a due domini, è responsabile dell'adesione batterica mannosio-sensibile. Il dominio lectinico amino-terminale (residui 1-158) è legato al dominio pilinico carbossi-terminale (residui 159-279), che connette l'adesina al resto del pilo (Schembri et al., 2000; Dodson et al., 2001; Buts et al., 2003).

Come precedentemente riferito, il principale recettore per FimH nel tratto urinario è l'uroplachina la (Zhou et

al., 2001; Min et al., 2002), che è abbondantemente presente sulle cellule uroepiteliali. Tuttavia, FimH riconosce un'ampia varietà di glicoproteine che portano una o più strutture glicidiche N-legate, ricche di mannosio. FimH lega anche i mannani presenti nella parete cellulare dei lieviti e media l'agglutinazione delle cellule fungine.

L'aumento dell'incidenza di resistenza batterica agli antibiotici ha rinnovato l'interesse per i meccanismi molecolari alla base dell'adesione mediata da FimH e lo sviluppo di terapie complementari o alternative per le UTI.

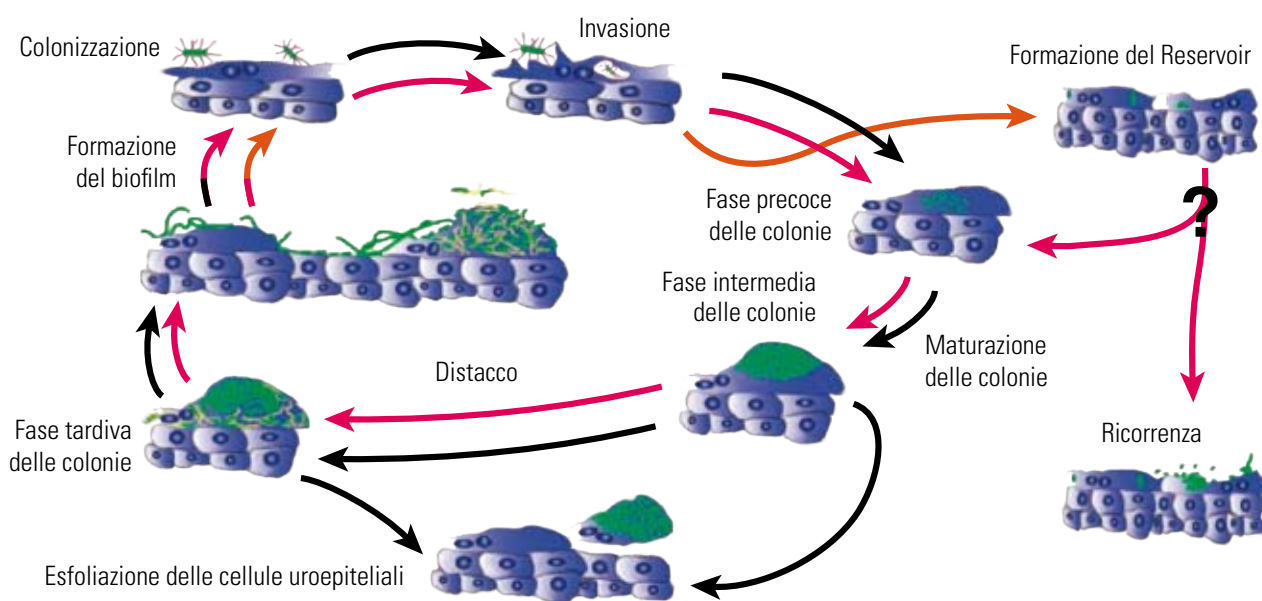
L'adesione batterica mediata da FimH è inibita dal D-mannosio (Old, 1972; Hung et al., 2002) e da una varietà di saccaridi naturali e sintetici, contenenti residui terminali di mannosio (Firon et al., 1982; 1983; 1984; 1987; Neeser et al., 1986; Lindhorst et al., 1998; Nagahori et al., 2002).

Solo recentemente, Bouckaert et al. (2005) hanno identificato a livello molecolare il sito di legame del D-mannosio presente nel dominio lectinico di FimH e quantificato l'inibizione di noti bloccanti dell'adesione batterica come D-mannosio (Bouckaert et al., 2005), oligomannosidi (Firon et al., 1982; 1983; 1984; Neeser et al., 1986; Lindhorst et al., 1998) o mannosidi aglicone-sostituiti (Firon et al., 1984; 1987; Nagahori et al., 2002).

Il blocco dell'interazione tra FimH e recettore si è dimostrato efficace nel prevenire l'adesione batterica all'uroepitelio e, conseguentemente, l'infezione (Langermann et al., 1997; 2000; Thankavel et al., 1997; Langermann e Ballou, 2003).

Già trent'anni fa era stato dimostrato che, tra diversi monosaccaridi a 5 e 6 atomi di carbonio, il D-mannosio è il più potente ad inibire l'adesione di *E. coli* su cellule uroepiteliali esfoliate nelle urine di donne sane, indicando quindi la potenziale utilità clinica di

Figura 1



La grande maggioranza delle UTI ricorrenti nella popolazione femminile, due terzi delle quali sono causati dallo stesso ceppo batterico dell'infezione iniziale, è considerata una reinfezione. I ceppi uropatogeni possono persistere nella flora intestinale per anni dopo l'eliminazione dal tratto urinario e causare UTI ricorrenti. Studi di microbiologia in modelli sperimentali animali hanno dimostrato che l'inoculazione di ceppi di E. coli è seguita dall'invasione batterica dell'uroepitelio. I batteri resistono alla clearance degli agenti antimicrobici e sviluppano colonie batteriche intracellulari e un reservoir quiescente, che costituisce il substrato microbiologico delle batteriurie asintomatiche e delle UTI ricorrenti. Fattori di virulenza, come l'espressione di fimbrie e flagelli sulla parete batterica, svolgono un ruolo preminente. Vi è l'evidenza indiretta che un simile fenomeno avvenga anche nell'uomo, come suggerito dalla presenza di biofilm sulle cellule uroepiteliali esfoliate nelle urine di donne con cistite. Modificato da Mulvey et al., 1998.

questo composto nutraceutico contro le UTI (Schaeffer et al., 1980; 1984) (tabella 1). A differenza di altri approcci terapeutici come l'immunizzazione attiva e passiva contro FimH (Langermann et al., 1997; 2000; Thankavel et al., 1997; Langermann e Ballou, 2003), il D-mannosio, antagonista recettoriale di FimH, può essere facilmente assunto per via orale, è assorbito dal tratto gastroenterico come gli altri monosaccaridi ed è eliminato nelle urine, dove esplica la sua azione terapeutica. Il D-mannosio riduce la batteriuria in alcuni modelli sperimentali (Michaels et al., 1983) e da decenni è utilizzato per il trattamento delle UTI in campo veterinario (King et al., 2000). Nonostante la pubblicazione di numerosi studi di microbiologia clinica, la dimostrazione dell'efficacia clinico-urologica del D-mannosio nelle UTI ricor-

renti è recente (Kranjčec et al., 2014). Precisamente, in uno studio clinico, randomizzato e placebo-controllato, sono state arruolate oltre 300 donne con una diagnosi di UTI acuta alla presentazione clinica e una storia di UTI ricorrenti. Nello studio sono state escluse le donne che avevano anomalie anatomiche al tratto urinario, cistite interstiziale o diabete mellito o che erano in gravidanza, in terapia ormonale sostitutiva o trattate con contraccettivi orali. L'obiettivo primario dello studio era la riduzione del numero delle UTI microbiologicamente confermate nelle donne trattate con D-mannosio. Dopo un iniziale trattamento dell'UTI acuta con ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per una settimana, le pazienti erano allocate, secondo uno schema randomizzato, a uno dei seguenti gruppi sperimentali:

- 1) profilassi con D-mannosio alla dose di 2 g al giorno per 6 mesi;
- 2) profilassi con nitrofurantoina alla dose di 50 mg al giorno per 6 mesi;
- 3) nessuna profilassi (gruppo di controllo).

Durante i 6 mesi di trattamento, il 32% delle pazienti ebbe una UTI ricorrente. La percentuale di UTI ricorrenti era significativamente maggiore nel gruppo che non riceveva alcuna profilassi (60%) rispetto alle pazienti in trattamento con D-mannosio (15%) e nitrofurantoina (20%). Non si osservava alcuna differenza tra i due gruppi sottoposti a profilassi attiva, indicando quindi una comparabilità di efficacia tra il prodotto nutraceutico e l'antibiotico (figura 2). Il rischio di UTI ricorrenti era significativamente maggiore nelle donne che non ricevevano alcuna profilassi rispetto ai gruppi in profilassi attiva (rischio

Tabella 1

Inibizione dell'aderenza di *E.coli* alle cellule uroepiteliali da parte di carboidrati o ConA

Composto	Concentrazione richiesta per l'inibizione al 50% (mM)
6 atomi di carbonio	
• D-mannosio	27.8
• D-mannitolo	27.4
• α -metil-D-mannoside	77.0
• D-fruttosio	83.0
5 atomi di carbonio	
• D-arabinosio	166.0
• D-lixosio	166.0
3 atomi di carbonio	
• L-gliceraldeide	350.0
■ Mannano di lievito	0.05%*
■ ConA	0.0093

* Peso molecolare non determinato

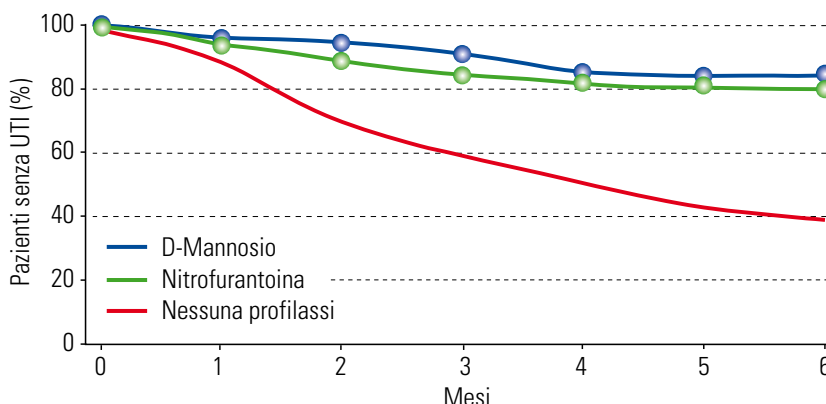
Inibizione dell'adesione di E. coli a cellule uroepiteliali trattate con diversi monosaccaridi a 5 e 6 atomi di carbonio. Si noti che il D-mannosio è il monosaccaride più potente. Modificato da Shaeffer et al., 1980, 1984

relativo: 0.24 con profilassi e 0.34 senza profilassi). Il tempo prima della ricorrenza di una UTI era, seppur non statisticamente significativo, maggiore nelle pazienti trattate con D-mannosio che nitrofurantoina. Le pazienti trattate con D-mannosio avevano anche un minor rischio di effetti collaterali rispetto al gruppo in terapia con nitrofurantoina. L'aderenza terapeutica (*compliance*), valutata registrando l'assunzione giornaliera dell'agente profilattico, era molto elevata, senza alcuna differenza tra le donne in terapia con D-mannosio o nitrofurantoina.

I risultati del presente studio suggeriscono che il D-mannosio può essere un efficace intervento terapeutico per la profilassi delle UTI ricorrenti. L'ottima tollerabilità consente la somministrazione di questo composto nutraceutico a lungo termine.

Figura 2

Pazienti senza UTI dopo profilassi



Percentuali delle pazienti che non sviluppano UTI durante i 6 mesi di profilassi con D-mannosio, nitrofurantoina o placebo (curve di Kaplan-Meier). Come illustrato dalla figura, non si osserva alcuna differenza tra i due gruppi sperimentali in profilassi attiva (D-mannosio o nitrofurantoina); al contrario, le pazienti senza profilassi sviluppano un maggior numero di UTI nel tempo. Modificato da Kranjčec et al., 2014.

► Efficacia farmacologica, microbiologica e clinica degli estratti di melagrana

Punica granatum, appartenente alla famiglia delle *Punicaceae*, è il nome scientifico della melagrana, un frutto noto dall'antichità per le molteplici proprietà medicamentose, essendo stato utilizzato per la cura di una varietà di patologie infettive (Jurenka, 2008; Bachoual et al., 2011).

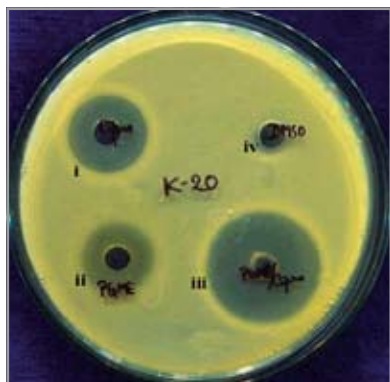
Sono stati condotti diversi studi con l'obiettivo di identificare i componenti "terapeutici" della melagrana (Braga et al., 2005; Jurenka, 2008). Tra i potenziali composti figurano i flavonoidi come l'acido ellaginic e l'acido punico, le antocianidine e le antocianine (Jurenka, 2008), ai quali sono state attribuite proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antimicrobiche (Jurenka, 2008; McCarrell et al., 2008; Gould et al., 2009).

Negli ultimi anni, la ricerca farmacologica si è focalizzata sui componenti attivi della melagrana dotati di proprietà elettivamente antimicrobiche (Al-Zoreky, 2009; Glazer et al., 2012; Neurath et al., 2004; Dell'Agli et al.,

2009). In particolare, è stato dimostrato che diversi estratti di melagrana (PGE) possiedono una spiccata attività antimicrobica contro *Staphylococcus aureus* (Braga et al., 2005; Gould et al., 2009), *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (Duman et al., 2009) e *Proteus mirabilis* (McCarrell et al., 2008).

In uno studio di microbiologia clinica, PGE si è dimostrato capace di potenziare l'attività antimicrobica di ciprofloxacina contro ceppi di *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL-positivi) e di *Pseudomonas aeruginosa* produttori di metallo-beta-lattamasi (MBL-positivi), che erano stati selezionati per il profilo di resistenza contro i fluorochinoloni (Dey et al., 2012) (figura 3). Secondo gli Autori, l'effetto farmacologico di PGE, presumibilmente la componente polifenolica, sarebbe attribuibile all'inibizione della pompa di efflusso, che, espressa sulla parete batterica, estrude, con meccanismo attivo, molti xenobiotici, tra cui la ciprofloxacina, che all'interno della cellula può raggiungere il suo bersaglio farmacologico (cioè la topoisomerasi

Figura 3



Attività antibatterica di (i) ciprofloxacina (12.8 23 µg/pozzetto), (ii) PGE (512 µg/pozzetto), (iii) combinazione di ciprofloxacina e PGE (12.8/512 µg/pozzetto) contro un ceppo di *K. pneumoniae* ESBL-positivo (K20). (iv) DMSO (100 µl/pozzetto) usato come controllo. Si osservi l'effetto sinergico della combinazione di ciprofloxacina e PGE. Per concessione da Dey et al., 2012.

di tipo 2) ed esercitare il proprio effetto antimicrobico (Hooper et al., 2001). Da tempo è noto il ruolo preminente della motilità batterica mediata dal flagello nell'ascesa dei ceppi UPEC nel tratto urinario, nella disseminazione nel torrente circolatorio e nella persistenza o ricorrenza dell'infezione (Lane et al., 2005, 2007b; Wright et al., 2005).

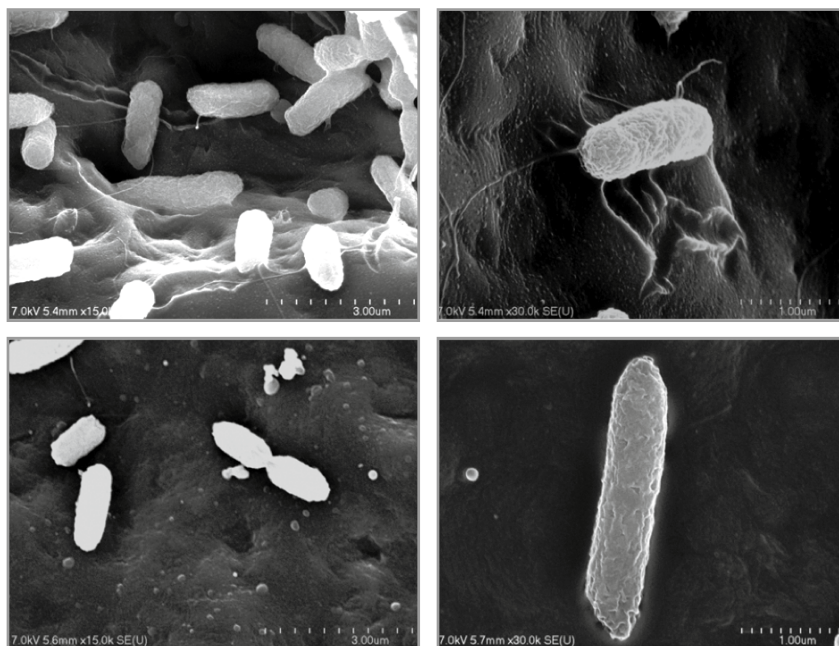
Il flagello batterico è composto da un motore, un aggancio e un filamento (Berg e Anderson, 1973). Alcune specie batteriche sono in grado di muoversi ruotando la parte filamentosa del flagello, che è un polimero di uguali subunità, rappresentate dalla flagellina, codificata dal gene *fliC* (Macnab, 1992; Chilcott e Hughes, 2000; Berg, 2003). Mutazioni nel gene *fliC* comportano la perdita del flagello e quindi della motilità batterica (Macnab, 1992).

Recentemente, è stato dimostrato che la motilità di un ceppo UPEC, precisamente *E. coli* CFT073, in ambienti liquidi (*swimming*) o viscosi (*swarming*) è compromessa in presenza di PGE (Asadishad et al., 2012). Questo effetto

è mediato dall'inibizione del gene *fliC* e dalla riduzione dei livelli proteici della flagellina. Come dimostrato dalle immagini di microscopia elettronica, l'esposizione a PGE riduce il numero e la lunghezza dei flagelli presenti sulla singola cellula batterica (figura 4). La motilità per *swarming* risulta più compromessa di quella per *swimming*, essendo la prima mediata dall'azione coordinata di più flagelli, mentre la seconda dalla propulsione anche di un singolo flagello (Kearns, 2010). Poiché non si è osservata alcuna variazione delle curve di crescita batterica in presenza di PGE, gli effetti inibitori sull'espressione genica e proteica della flagellina e sulla motilità batterica non sono di tipo tossico, ma verosimilmente farmacologico (Asadishad et al., 2012).

Seppur non chimicamente caratterizzato, la frazione di PGE a cui è riconducibile la specifica azione inibitoria

Figura 4



Immagini di microscopia elettronica che mostrano i batteri (ceppo *E. coli* CFT073) esposti al veicolo (sopra) e all'estratto di melagrana (sotto). La melagrana contiene un composto di 1000-3000 KDa che inibisce l'espressione genica e proteica della flagellina con perdita dei flagelli e quindi della motilità batterica (*swimming* e *swarming*). Modificato da Asadishad et al., 2012.

sull'espressione genica di *fliC* avrebbe un peso molecolare compreso tra 1000 e 3000 KDa (Asadishad et al., 2012).

Poiché la motilità batterica mediata dal flagello favorisce la disseminazione dei ceppi UPEC nel tratto urinario (Lane et al., 2007a, b), considerando il crescente aumento della resistenza batterica agli antibiotici, gli effetti di PGE, che è disponibile come preparato nutraceutico, sul genotipo/fenotipo uropatogeno di *E. coli* sono di rilevanza clinica nel trattamento acuto e nella profilassi delle UTI ricorrenti.

Recentemente, sono stati presentati i promettenti risultati di uno studio clinico pilota, condotto in 16 pazienti con UTI ricorrenti (asintomatiche), sottoposti a un trattamento antimicrobico acuto (acido pipemidico, 400 mg due volte al giorno per 10 giorni) associato a una combinazione nutraceutica contenente, oltre a D-mannosio, PGE. Una terapia di

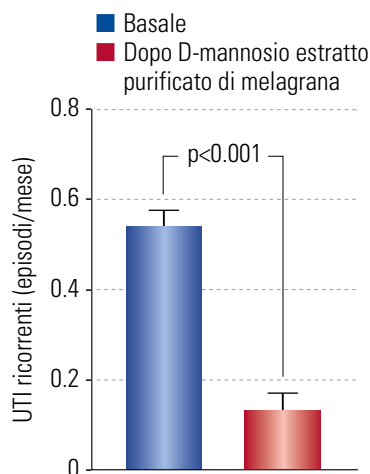
mantenimento con la combinazione nutraceutica è stata successivamente somministrata ai pazienti *responder* (CFU<10⁵/ml) (Tosto et al., 2013).

L'incidenza di UTI ricorrenti in questo gruppo di pazienti, calcolata sulla base di un numero totale di 43 urinocolture riscontrate nei mesi precedenti, era di 0.5±0.2 episodi/mese. Come atteso, il microrganismo più frequentemente isolato in queste urinocolture era *E. coli* (72.1%), che si confermava essere l'agente eziologico prevalente anche nelle UTI riscontrate prima dell'arruolamento allo studio (68.8%). Sulla base dell'antibiogramma standard il 31.3% dei pazienti presentava ceppi multiresistenti. La combinazione della terapia antibiotica con il preparato nutraceutico induceva un'eradicazione microbiologicamente confermata dell'UTI nel 75% dei casi (CFU<10³/ml). Il risultato più interessante dello studio era che, al termine della terapia profilattica con la combinazione nutraceutica, somministrata ai *responder* al precedente trattamento, non si osservava alcuna UTI nel 50% dei pazienti e l'incidenza delle UTI ricorrenti si era significativamente ridotta a 0.1±0.2 episodi/mese (figura 5).

Non si registrava alcun effetto collaterale durante la terapia antimicrobica acuta e la profilassi. Il presente studio clinico, condotto in pazienti con differenti patologie urologiche, come ipertrofia prostatica benigna, vescica neurogena, ritenzione urinaria acuta e sindrome da dolore pelvico cronico, indicherebbe che la somministrazione di una combinazione nutraceutica, contenente PGE e D-mannosio, può essere utile in associazione con una terapia antimicrobica acuta e nella profilassi a lungo termine per l'eradicazione delle UTI ricorrenti multiresistenti. Attualmente, è in corso uno studio multicentrico su un largo numero di pazienti per confermare questi promettenti risultati.

Figura 5

Ridotta incidenza di UTI



La somministrazione profilattica di una combinazione nutraceutica commercialmente disponibile, costituita da D-mannosio ed estratto purificato di melagrana, riduce l'incidenza di UTI asintomatiche in pazienti affetti da diverse patologie urologiche con storia pregressa di UTI recidivanti. Modificato da Tosto et al., 2013.

Conclusioni

Considerando la crescente diffusione della resistenza antimicrobica dei ceppi UPEC in molte aree geografiche e le controversie sulla profilassi antibiotica delle UTI ricorrenti (classe di antibiotici, dose e durata), a cui si associa il problema dei costi e degli effetti collaterali, la disponibilità di combinazioni nutraceutiche, come D-mannosio ed estratti purificati di melagrana, può rappresentare una valida alternativa terapeutica per il potenziamento del regime antibiotico somministrato nella fase acuta dell'UTI (causate anche da ceppi resistenti) e per la profilassi delle UTI. Studi microbiologici e clinici dimostrano l'efficacia dei due componenti nutraceutici contro i ceppi UPEC, i principali agenti eziologici delle UTI, con particolare

riferimento alle cistiti (non complicate) nella popolazione femminile.

Negli ultimi anni alcuni studi farmacologici hanno anche caratterizzato il bersaglio molecolare a cui questi composti si legano e i meccanismi biologici alla base dell'effetto microbiologico e quindi clinico. Precisamente, il D-mannosio è un bloccante del FimH, la principale adesina dei ceppi UPEC, mentre PGE, che possiede anche un'attività antimicrobica, inibisce l'espressione genica e proteica della flagellina, costituente del flagello batterico. L'adesione e la motilità ascensionale dei ceppi UPEC sarebbero compromesse, con successiva eradicazione del *reservoir* delle IBC e quindi delle UTI ricorrenti.

Da un punto di vista ecomicrobiologico i benefici derivanti dall'uso (esteso e prolungato) di D-mannosio sono notevoli perché è difficile ipotizzare una mutazione al gene FimH, che rappresenta un fattore di virulenza dei ceppi UPEC. Inoltre, la combinazione di D-mannosio ed estratto di melagrana potrebbe essere sinergica, riducendo ulteriormente il rischio di resistenza, agendo i due ingredienti su differenti bersagli farmacologici.

Infine, negli ultimi anni si assiste a un crescente interesse per la *green pharmacology* e per l'ecosostenibilità dei processi produttivi dell'industria farmaceutica. La nutraceutica, che offre composti "naturali" provvisti di proprietà terapeutiche, rappresenta una valida soluzione.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento

Bibliografia

- Al-Zoreky NS. (2009) Antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit peels. *Int J Food Microbiol.* 134: 244-248.
- Asadishad B, Hidalgo G, Tufenkji N. (2012) Pomegranate materials inhibit flagellin gene expression and flagellar-propelled motility of uropathogenic *Escherichia coli* strain CFT073. *FEMS Microbiol Lett.* 334: 87-94.
- Bachoual R, Talmoudi W, Boussetta T, et al. (2011) An aqueous pomegranate peel extract inhibits neutrophil myeloperoxidase in vitro and attenuates lung inflammation in mice. *Food Chem. Toxicol.* 49: 1224-1228.
- Bahrani-Mougeot FK, Buckles EL, Lockatell CV, et al. (2002) Type 1 fimbriae and extracellular polysaccharides are preeminent uropathogenic *Escherichia coli* virulence determinants in the murine urinary tract. *Mol Microbiol.* 45: 1079-1093.
- Berg HC. (2003) The rotary motor of bacterial flagella. *Annu Rev Biochem.* 72: 19-54.
- Berg HC, Anderson RA. (1973) Bacteria swim by rotating their flagellar filaments. *Nature* 245: 380-82a.
- Berglund J, Knight SD. (2003) Structural basis for bacterial adhesion in the urinary tract. *Glycobiol Med.* 535: 33-52.
- Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, et al. (2005) Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol.* 55: 441-455.
- Braga L, Leite A, Xavier K, et al. (2005) Synergic interaction between pomegranate extract and antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Can J Microbiol.* 51: 541-547.
- Brinton CC. (1959) Non-flagellar appendages of bacteria. *Nature.* 183: 782-786.
- Buchanan K, Falkow S, Hull RA, Hull SI. (1985) Frequency among Enterobacteriaceae of the DNA-sequences encoding type-1 pili. *J Bacteriol.* 162: 799-803.
- Buts L, Bouckaert J, De Genst E, et al. (2003) The fimbrial adhesin F17-G of enterotoxigenic *Escherichia coli* has an immunoglobulin-like lectin domain that binds N-acetylglucosamine. *Mol Microbiol.* 49: 705-715.
- Chilcott GS, Hughes KT. (2000) Coupling of flagellar gene expression to flagellar assembly in *Salmonella enterica*, serovar Typhimurium and *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 64: 694-708.
- Choudhury D, Thompson A, Stojanoff V, et al. (1999) X-ray structure of the FimC-FimH chaperone-adhesin complex from uropathogenic *Escherichia coli*. *Science.* 285: 1061-1066.
- Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, et al. (2002) Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract.* 52: 729-734.
- Dell'Agli M, Galli GV, Corbett Y, et al. (2009) Antiplasmodial activity of *Punica granatum* L. fruit rind. *J Ethnopharmacol.* 125: 279-285.
- Dey D, Debnath S, Hazra S, et al. (2012) Pomegranate pericarp extract enhances the antibacterial activity of ciprofloxacin against extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and metallo- β -lactamase (MBL) producing Gram-negative bacilli. *Food Chem Toxicol.* 50: 4302-4309.
- Dodson KW, Pinkner JS, Rose T, et al. (2001) Structural basis of the interaction of the pyelonephritic *Escherichia coli* adhesin to its human kidney receptor. *Cell.* 105: 733-743.
- Duman A, Ozgen M, Davısoylu K, et al. (2009) Antimicrobial activity of six pomegranate (*Punica granatum* L.) varieties and their relation to some of their pomological and phytonutrient characteristics. *Molecules.* 14: 1808-1817.
- Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, et al. (2007) Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pimecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care.* 25: 49-57.
- Firon N, Ashkenazi S, Mirelman D, et al. (1987) Aromatic α -glycosides of mannose are powerful inhibitors of the adherence of type 1 fimbriated *Escherichia coli* to yeast and intestinal cells. *Infect Immun.* 55: 472-476.
- Firon N, Ofek I, Sharon N. (1982) Interaction of mannose-containing oligosaccharides with the fimbrial lectin of *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun.* 105: 1426-1432.
- Firon N, Ofek I, Sharon N. (1983) Carbohydrate specificity of the surface lectins of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella typhimurium*. *Carbohydr Res.* 120: 235-249.
- Firon N, Ofek I, Sharon N. (1984) Carbohydrate-binding sites of the mannose-specific fimbrial lectins of *Enterobacteria*. *Infect Immun.* 43: 1088-1090.
- Firon N, Ashkenazi S, Mirelman, et al. (1987) Aromatic α -glycosides of mannose are powerful inhibitors of the adherence of type 1 fimbriated *Escherichia coli* to yeast and intestinal epithelial cells. *Infect Immun.* 55: 472-76.
- Foxman B, Frenich RR. (1985) Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health.* 75: 1308-1313.
- Fukuya S, Mizoguchi H, Tobe T, Mori H. (2004) Extensive genomic diversity in pathogenic *Escherichia coli* and *Shigella* strains revealed by comparative genomic hybridization microarray. *J Bacteriol.* 186: 3911-3921.
- Gould S, Fielder M, Kelly A, Naughton D. (2009) Anti-microbial activities of pomegranate rind extracts: enhancement by cupric sulphate against clinical isolates of *S. aureus*, MRSA and PVL positive CA-MSSA. *BMC Complement Altern Med.* 9: 23.
- Glazer I, Masaphy S, Marciano P, et al. (2012) Partial identification of antifungal compounds from *Punica granatum* peel extracts. *J Agric Food Chem.* 60: 4841-4848.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. (2011) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 52: e103-e120.
- Hooton TM, Stamm WE. (1997) Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 11: 551-581.
- Hooper DC. (2001) Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg. Infect Dis.* 7: 337-341.
- Hooton TM. (2012) Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 366: 1028-1037.
- Hultgren SJ, Porter TN, Schaeffer AJ, Duncan, JL. (1985) Role of type 1 pili and effects of phase variation on lower urinary tract infections produced by *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 50: 370-377.
- Hung CS, Bouckaert J, Hung D, et al. (2002) Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol Microbiol.* 44: 903-915.
- Jurenska J. (2008) Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Altern Med Rev.* 13: 128-144.
- Justice SS, Hung CS, Theriot JA, et al. (2004) Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101: 1333-1338.
- Kallenius G, Molby R, Svenson SB, et al. (1980) The Pk antigen as receptor for the haemagglutinin of pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 8: 297-302.
- Keams DB. (2010) A field guide to bacterial swarming motility. *Nat Rev Microbiol.* 8: 634-644.
- Knight SD, Berglund J, Choudhury D. (2000) Bacterial adhesins: structural studies reveal chaperone function and pilus biogenesis. *Curr Opin Chem Biol.* 4: 653-660.
- King SS, Young DA, Nequin LG, Carnevale EM. (2000) Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium in vitro. *Am J Vet Res.* 61: 446-449.
- Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. (2014) D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 32: 79-84.
- Lane MC, Alteri CJ, Smith SN, Mobley HLT. (2007b) Expression of flagella is coincident with uropathogenic *Escherichia coli* ascension to the upper urinary tract. *P Natl Acad Sci USA.* 104: 16669-16674.
- Lane MC, Lockatell V, Monterosso G, et al. (2005) Role of motility in the colonization of uropathogenic *Escherichia coli* in the urinary tract. *Infect Immun.* 73: 7644-7656.
- Lane MC, Simms AN, Mobley HLT. (2007a) Complex interplay between type 1 fimbrial expression and flagellum-mediated motility of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 189: 5523-5533.
- Langemann S, Ballou WR. (2003) Development of a recombinant FimCH vaccine for urinary tract infections. *Adv Exp Med Biol.* 539: 635-653.
- Langemann S, Mölby R, Burlein JE, et al. (2000) Vaccination with FimH adhesin protects cynomolgus monkeys from colonization and infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis.* 181: 774-778.
- Langemann S, Palaszynski S, Barnhart M, et al. (1997) Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science.* 276: 607-611.
- Leffler H, Svanborg-Eden C. (1980) Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. *FEMS Microbiol Lett.* 8: 127-134.
- Lindhorst TK, Kieburg C, Krallmann-Wenzel U. (1998) Inhibition of the type 1 fimbriae-mediated adhesion of *Escherichia coli* to erythrocytes by multiantennary α -mannosyl clusters: the effect of multivalency. *Glycoconj J.* 15: 605-613.
- Lund B, Lindberg F, Marklund BI, Normark S. (1987) The PapG protein is the α -D-galactopyranosyl-(1-4)- β -D-galactopyranose-binding adhesin of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 84: 5898-5902.
- Macnab RM. (1992) Genetics and biogenesis of bacterial flagella. *Annu Rev Genet.* 26: 131-158.
- McCarrell E, Gould S, Fielder M, et al. (2008) Antimicrobial activities of pomegranate rind extracts: enhancement by addition of metal salts and vitamin C. *BMC Complement Altern Med.* 8: 64.
- Meier S, Weber R, Zbinden R, et al. (2011) Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial prophylaxis. *Infection.* 39: 333-340.
- Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. (1983) Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res.* 11: 97-102.
- Min G, Stolz M, Zhou G, et al. (2002) Localization of uroplakin Ia, the urothelial receptor for bacterial adhesin FimH, on the six inner domains of the 16 nm urothelial plaque particle. *J Mol Biol.* 317: 697-706.
- Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al. (1998) Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science.* 282: 1494-1497.
- Mulvey MA. (2002) Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 4: 257-271.
- Nagahori N, Lee, RT, Nishimura S, et al. (2002) Inhibition of adhesion of type 1 fimbriated *Escherichia coli* to highly mannosylated ligands. *ChemBiochem.* 3: 836-844.
- Neeser JG, Koellreutter B, Wuersch P. (1986) Oligomannoside-type glycopeptides inhibiting adhesion of *Escherichia coli* strains mediated by type 1 pili: preparation of potent inhibitors from plant glycoproteins. *Infect Immun.* 52: 428-436.
- Neurath AR, Strick N, Li YY, Debnath AK. (2004) *Punica granatum* (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide. *BMC Infect Dis* 4: 41.
- Nicolle LE. (2011) Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep.* 13: 552-60.
- Old DC. (1972) Inhibition of the interaction between fimbrial hemagglutinins and erythrocytes by D-mannose and other carbohydrates. *J Gen Microbiol.* 71: 149-157.
- Remaut H, Waksman G. (2004) Structural biology of bacterial pathogenesis. *Curr Opin Struct Biol.* 14: 161-170.
- Ronald AR, Nicolle LE, Stamm E, et al. (2001) Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents.* 17: 343-348.
- Sauer FG, Futterer K, Pinkner JS, et al. (1999) Structural basis of chaperone function and pilus biogenesis. *Science.* 285: 1058-1061.
- Sauer FG, Knight SD, Waksman GW, Hultgren SJ. (2000) PapD-like chaperones and pilus biogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 11: 27-34.
- Schaeffer AJ, Amundsen SK, Jones JM. (1980) Effect of carbohydrates on adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun.* 30: 531-537.
- Schaeffer AJ, Chmiel JS, Duncan JL, Falkowski WS. (1984) Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 131: 906-910.
- Schembri MA, Hasman H, Klemm, P. (2000) Expression and purification of the mannose recognition domain of the FimH adhesin. *FEMS Microbiol Lett.* 188: 147-151.
- Schilling JD, Mulvey MA, Vincent CD, et al. (2001) Bacterial invasion augments epithelial cytokine responses to *Escherichia coli* through a lipopolysaccharide-dependent mechanism. *J Immunol.* 166: 1148-1155.
- Svanborg C, Godaly G. (1997) Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 11: 513-529.
- Thanassi DG, Saulino ET, Hultgren SJ. (1998) The chaperone/usher pathway: a major terminal branch of the general secretory pathway. *Curr Opin Struct Biol.* 1: 223-231.
- Thankavel K, Madison B, Ikeda T, et al. (1997) Localization of a domain in the FimH adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae capable of receptor recognition and use of a domain-specific antibody to confer protection against experimental urinary tract infection. *J Clin Invest.* 100: 1123-1126.
- Tosto A, Milanesi M, Mantella A, Rigamonti AE. (2013) Effectiveness and safety of a nutraceutical combination of Pomegranate extracts and D-mannose in the acute antimicrobial therapy and the prophylaxis of multidrug-resistant recurrent urinary tract infections. XXXVII National Congress of SIUD, Latina, Italy. Abstract.
- Wright KJ, Seed PC, Hultgren SJ. (2005) Uropathogenic *Escherichia coli* flagella aid in efficient urinary tract colonization. *Infect Immun.* 73: 7657-7668.
- Wu XR, Sun TT, Medina JJ. (1996) In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins 1a and 1b: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci USA.* 93: 9630-9635.
- Xia Y, Gally D, Forsman-Semb K, Uhlin BE. (2000) Regulatory cross-talk between adhesin operons in *Escherichia coli*: inhibition of type 1 fimbriae expression by the PapB protein. *EMBO J.* 19: 1450-1457.
- Zavalov AV, Berglund J, Pudney AF, et al. (2003) Structure and biogenesis of the capsular F1 antigen from *Yersinia pestis*: preserved folding energy drives fiber formation. *Cell.* 113: 587-596.
- Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, et al. (2001) Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci.* 114: 4095-4103.

Sole e metastasi del melanoma

► Uno studio condotto da ricercatori tedeschi in collaborazione con l'IRCCS Ospedale San Raffaele, ha dimostrato come l'eccessiva esposizione solare può causare la formazione di metastasi da melanoma. La scoperta, pubblicata su *Nature*, ha svelato che quando la pelle viene esposta in maniera eccessiva alla luce solare e si arrossa, le cellule, stressate dal troppo sole, rilasciano la proteina "allarmina" (HMGB1), che richiama dalla circolazione sanguigna neutrofili che, a loro volta, liberano varie molecole, tra cui il TNF, che induce le cellule del melanoma a disseminarsi producendo metastasi.

■ *Nature* 2014; doi:10.1038/nature13111

Per una Medicina Generale di qualità, non di forma

► Francesco Carelli profonde da anni il suo impegno per la salvaguardia e la valorizzazione della figura del medico di famiglia e del medico di medicina generale. I suoi articoli e le sue pubblicazioni costituiscono un vero atto di denuncia. Lo stile semplice ed efficace di "Essere Medici di Famiglia", un compendio multidisciplinare ed organico in sette volumi, rende i vari capitoli accessibili anche per i non addetti ai lavori. La struttura dell'opera non vincola il lettore ad un percorso obbligato fra i capitoli, ma lascia libertà di movimento fra gli argomenti di interesse e fin dalle prime pagine l'autore scuote le coscienze con un invito a non restare immobili, a cercare sempre



di migliorarsi e migliorare il contesto sociale nel quale si è inseriti.

Lo smog causa 7 milioni di morti all'anno

► Sono ben 7 milioni le persone decedute prematuramente nel corso del 2012 a causa dell'inquinamento atmosferico, un dato pari a un decesso su otto a livello mondiale, più del doppio rispetto alle stime precedenti. È quanto rivela un nuovo rapporto stilato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). I dati dimostrano che ormai l'inquinamento atmosferico rappresenta il maggiore fattore di rischio ambientale per la salute a livello globale. Emergono in particolare forti legami con le patologie cardiovascolari (come ictus e infarto) e i tumori, oltre alle malattie dell'apparato respiratorio come le infezioni acute e le patologie ostruttive croniche.

Il rapporto dell'OMS svela che l'inquinamento dell'aria interna alle abitazioni con cucine a carbone, legno o a biomasse ha causato nel 2012 4.3 milioni di morti. L'inquinamento outdoor è invece all'origine di 3.7 milioni di decessi. Poiché molte persone

sono esposte sia all'inquinamento dell'aria interna che esterna, la mortalità complessiva non corrisponde alla semplice somma, ma è stimata pari a circa 7 milioni di decessi. Le regioni più colpite sono quelle a basso e medio reddito del Sud-Est asiatico e del Pacifico occidentale, con 3.3 milioni di decessi da inquinamento indoor e 2.6 milioni di decessi prematuri per l'inquinamento outdoor.

■ Per informazioni: www.who.int

Efficienza muscolare al top grazie alla caffeina

► Un recente studio conferma i benefici del consumo di caffeina sulla performance muscolare (*Muscle Nerve* 2014; doi:10.1002/mus.24179). La ricerca è stata condotta in doppio-cieco su un campione di uomini adulti allenati, dell'età media di 22 anni, ai quali sono stati somministrati caffeina (6 mg/kg) e placebo. Sessanta minuti dopo l'assunzione, i partecipanti hanno effettuato sei ripetizioni di estensione del ginocchio a tre velocità angolari diverse. Ripetute misurazioni hanno indicato che la torsione muscolare era significativamente più alta se associata all'assunzione di caffeina rispetto al placebo. Inoltre, con l'aumento della velocità angolare, l'attività muscolare è risultata maggiore nei soggetti che avevano assunto caffeina. Numerose ricerche scientifiche hanno evidenziato una corrispondenza tra assunzione di caffeina prima della pratica di sport e qualità delle performance muscolari durante l'attività. E i risultati di questo studio confermano come questa sostanza può a pieno titolo inserirsi in una dieta sana e bilanciata associata a uno stile di vita attivo.