

M.D.



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

Anno XXX, numero 4 - 2023

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: Nicola Miglino - ISSN 1123 8631

IN QUESTO NUMERO

PROSPETTIVE 10

C'è carenza di medici di famiglia? Sì, il Rapporto Agenas la ratifica

VOX LEGIS 16

Distretto: medici diretti da medici o anche da infermieri?

A TU PER TU 26

**Terapie digitali
La rivoluzione in ambulatorio**

CLINICA 33

**Malattia renale cronica
Identikit del paziente**



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare l'intera rivista



Anna Lisa Mandorino

Segretaria generale Cittadinanzattiva

Per la salvaguardia del nostro Ssn ora si mobilitano anche i cittadini

M.D. Medicinae Doctor

Anno XXX numero 4 maggio 2023

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

Direttore Editoriale

Dario Passoni

Direttore Responsabile

Nicola Miglino

Comitato di Consulenza di M.D.

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

Redazione

Anna Sgritto (Caposervizio)
Livia Tonti
Elisabetta Torretta

Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

Pubblicità

Giancarlo Confalonieri
Luana De Stefano
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**
È ancora possibile salvare il nostro Ssn? 5
- **Intervista**
Per la salvaguardia del nostro Ssn ora si mobilitano anche i cittadini 6
- **Note stonate**
La deriva dell'utilizzo della Rete in Medicina 9
- **Prospettive**
C'è carenza di medici di famiglia? Sì, il Rapporto Agenas la ratifica 10
- **Riflettori**
Nuovo riconoscimento internazionale per la ricerca italiana in medicina generale 12
- **Contrappunto**
Una professione senza più soddisfazioni 13
- **Tribuna**
La medicina di famiglia al bivio 14
- **Vox legis**
Distretto: medici diretti da medici o anche da infermieri? 16
- **Focus on**
Quando una telefonata del Mmg ti salva la vita 18

AGGIORNAMENTI

- **Cardiologia**
Nuovo documento ACC sullo scompenso cardiaco 20
- **Farmaci**
Correzione dell'anemia nella malattia renale cronica 21
- **Geriatría**
Nell'anziano il calo ponderale diventa fattore di rischio 22
- **Neurologia**
L'attività fisica dopo l'ictus migliora il recupero funzionale 23
- **Oncologia**
Progressi nella terapia del Ca coloretale avanzato 24
- **Terapia**
Carenza di ferro, quando integrare 25

CLINICA E TERAPIA

- **A tu per tu**
Terapie digitali. La rivoluzione in ambulatorio 26
- **Rassegna**
Prevenzione cardiovascolare: linee guida e raccomandazioni pratiche 30
- **Clinica**
Inquadramento della Mrc: l'identikit del paziente con malattia renale 33
- **Terapia**
Terapie cellulari (Car-T) in oncematologia, quali prospettive? 36
- **Farmaci**
Nota 100 e diabete: quali farmaci, in quali pazienti, e come monitorare 38
- **Riflettori**
Dermatite atopica nell'adulto: caratteristiche e novità terapeutiche 42
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** 43
- **Riflessioni cliniche**
Misure per la gestione ottimale del paziente fragile 47

È ancora possibile salvare il nostro Ssn?

I vari Report sullo stato dell'arte del nostro Servizio Sanitario Nazionale non sono forieri di buoni auspici. Il nostro Ssn è sotto-finanziato, presenta una drammatica carenza di personale sanitario, evidenzia disuguaglianze nell'accesso alle cure e ai servizi sanitari ormai diventati strutturali, si avvale di modelli organizzativi obsoleti, spianando così la strada al privato, la cui avanzata è ormai inesorabile. Di quella casa comune, edificata più di 40 anni fa, come ricorda il Manifesto di Cittadinanzattiva: Urgenza sanità, per garantire cure uguali e gratuite per tutti in ogni parte del nostro Paese, resta solo un rudere. Anche la Fondazione Gimbe lancia l'allarme sostenendo, dati alla mano, che il nostro Servizio Sanitario Nazionale è vicino ad un punto di non ritorno, vive una crisi di sostenibilità senza precedenti accompagnata dalla fuga di medici e personale sanitario verso la sanità privata. Nel frattempo medici, dirigenti sanitari, cittadini e pazienti si mobilitano per la salvezza della sanità pubblica e chiedono alla politica un chiaro impegno a difesa del Ssn, perché, dicono, "è in atto, da tempo, un processo di destrutturazione del Ssn pubblico". Nessuno questa volta, però, si ferma alla mera denuncia, ma mette in campo una serie di 'ricette'. Gimbe propone un piano di rilancio declinando 14 punti su cui intervenire. Per superare l'Urgenza Sanità, Cittadinanzattiva chiede che siano riaffermate cinque condizioni, cinque chiavi di accesso alla casa comune del Ssn. Ma siamo sicuri che tutto questo basterà ad evitare la fine di un sistema sanitario universalistico che già tale non è più? Qualcuno non è affatto convinto. Per **Ivan Cavicchi**, per esempio, le contraddizioni del nostro Ssn sono tali da aver minato completamente quanto declinato dall'articolo 32 della Costituzione. Questo è avvenuto scentamente quando la politica "degli anni '90 rinuncia ad attuare la 833 e mette in pista un contro-progetto, la famosa 'riforma della riforma', ispirato dalle ideologie neoliberiste e aziendalistiche del mercato". Secondo Cavicchi serve una riforma, perché "dopo più di mezzo secolo di esperienze negative, di cambiamenti di tutti i tipi, di crisi una peggiore dell'altra, di errori e di cantonate, ma anche di forti limiti culturali nel pensiero riformatore, oggi le strategie compreso quelle implicite nell'art. 32 e nella 833 vanno ripensate". Ma mentre il dibattito avanza insieme alle proteste, cresce la sensazione che la salvaguardia della sanità pubblica non sia una priorità né per il governo, né per le opposizioni, resta un argomento di nicchia per adetti ai lavori.

(AS)

Per la salvaguardia del nostro Ssn ora si mobilitano anche i cittadini

“I dati presentati nel Rapporto civico sulla salute 2023 e le storie che le persone raccontano ai nostri attivisti sul territorio - dichiara Anna Lisa Mandorino, segretaria generale di Cittadinanzattiva - ci mettono nell’urgenza di proclamare come cittadini lo stato di emergenza sanitaria e una mobilitazione permanente a difesa del nostro Servizio Sanitario Nazionale”

Anna Sgritto

Il Rapporto civico sulla salute 2023, presentato a Roma presso il Ministero della Salute da Cittadinanzattiva, mostra un quadro impietoso sulle *défaillance* del nostro Ssn attraverso dati e testimonianze rilasciate dai cittadini. La situazione è tale che, non a caso, il Rapporto è stato diffuso all’interno di una giornata più generale dal titolo “Urgenza sanità” in cui Cittadinanzattiva ha annunciato una serie di iniziative a difesa del Ssn e del diritto alla salute che *M.D. Medicinae Doctor* ha chiesto di illustrare a **Anna Lisa Mandorino**, segretaria generale di Cittadinanzattiva.



Perché per il nostro Ssn c’è la necessità di una mobilitazione permanente?

“I dati presentati in questo Rapporto e le storie che le persone raccontano ai nostri attivisti sul territorio, ci mettono nella urgenza di proclamare

come cittadini lo stato di emergenza sanitaria e una mobilitazione permanente a difesa del nostro Ssn, come annunciamo nel nostro Manifesto e nella petizione su *Change*. Terminata l’emergenza pandemica, i cittadini si sono trovati a fare i conti più di prima con le conseguenze di scelte improvvise che durano da decenni: lunghissime liste di attesa, Pronto soccorso allo stremo, medici di famiglia assenti in molte aree. Il ricorso alla spesa privata aumenta ed è incompatibile con un sistema universalistico, oltre a essere possibile solo se le condizioni economiche dei singoli lo permettano. Per molti l’attesa si è trasformata in rinuncia delle cure. Con la pandemia tutti hanno capito quanto fosse importante la sanità e quanto fosse fondamentale la capacità del Ssn di assicurare risposte rapide, di prossimità, e la necessità che sul territorio vi fossero strutture di riferimento e tanti operatori in campo. Ma a pochi mesi dall’attenuarsi dell’emergenza, nell’agenda e nelle scel-



Anna Lisa Mandorino

Segretaria generale di Cittadinanzattiva, ha coordinato le azioni di promozione dell’attivismo civico e della partecipazione negli ambiti della salute, dei servizi di pubblica utilità, dei diritti umani, dell’educazione. Ha operato inoltre per la diffusione di nuove forme di governance dei processi pubblici, specialmente relative al protagonismo delle comunità locali, al coinvolgimento degli stakeholders, al dialogo istituzionale. È tra le promotrici del Festival della Partecipazione.

te di politica pubblica, questi sembrano ricordi sbiaditi mentre la valanga di scelte improvvise che durano da decenni si abbatte sempre di più sulla nostra carne viva ”.



Il regionalismo differenziato può rappresentare un'opportunità?

“ Una criticità aggiuntiva e non certo un'opportunità, vista l'intenzione di andare verso un ancor maggiore regionalismo, privo di contrappesi. Un regionalismo definito esplicitamente 'asimmetrico', quindi in contrasto con le nostre leggi, a cominciare dalla Costituzione, e che si sostiene sull'idea, spacciata come una certezza, ma negata dalla realtà, che in sanità essere autonomi produca una competizione virtuosa: a oggi non risulta che le Regioni già autonome siano quelle che hanno una migliore sanità.

Per tutte queste ragioni occorre che le cittadine e i cittadini italiani diventino custodi della salute pubblica, poiché loro più di tutti, vivendola sulla propria pelle, hanno chiara l'urgenza delle questioni della nostra sanità. Ci sentiamo di proclamare noi questa volta lo stato di emergenza sanitaria, che scioglieremo quando avremo la prova concreta che le scelte e le politiche stanno andando nella direzione di rafforzare la sanità pubblica, governando quella convenzionata, che ci sono all'orizzonte investimenti sufficienti a finanziare le riforme già previste, che si intende accantonare l'idea dell'asimmetria tra i cittadini del nostro Paese, che si superino le prove di forza fra le istituzioni e che Stato e Regioni stringano un Patto per la salute con l'unico obiettivo di mettere al centro il diritto costituzionale di ogni individuo e della collettività ”.



Quali sono le segnalazioni più ricorrenti da parte dei cittadini?

“ Secondo l'elaborazione delle segnalazioni gestite dalle sedi del Tribunale per i diritti del malato presenti sul territorio nazionale e dei servizi Pit Salute locali dal 1° gennaio al 31 dicembre 2022, quelle maggiormente ricorrenti, riguardano, *in primis*, l'accesso alle prestazioni, al secondo posto c'è l'assistenza ospedaliera, al terzo la prevenzione, al quarto le cure primarie e l'assistenza sanitaria di prossimità, intesa come assistenza territoriale, e al quinto posto la sicurezza delle cure ”.



Credit Luca Liccione

Attivisti di Cittadinanzattiva, provenienti da varie Regioni, davanti al Ministero della Salute per manifestare le urgenze sanitarie dei loro territori



I cittadini riscontrano molte criticità anche nell'ambito delle cure primarie?

“ Rispetto alle cure primarie le segnalazioni riguardano principalmente: il rapporto con medici di medicina generale (Mmg) e i pediatri di libera scelta (PLs), il raccordo tra diversi setting assistenziali, la continuità assistenziale e l'Assistenza Domiciliare Integrata. I cittadini pongono in grande rilievo il rapporto con il proprio Mmg ed il PLs che rappresentano il primo riferimento per i pazienti; tuttavia, analizzando le segnalazioni, emerge che tale rapporto è spesso reso complicato dallo scarso tempo a disposizione dei medici e da un deficit nelle informazioni che vengono fornite ai cittadini. Le criticità relative all'assistenza sanitaria di prossimità riguardano principalmente le strutture presenti sul territorio rispetto alle quali i cittadini denunciano grandi ritardi nella presa in carico e, nei casi più estremi, una totale assenza dei servizi socio-assistenziali che dovrebbero attivarsi nei territori, in particolare nei seguenti ambiti: RSA/Lungodegenza e altre strutture Residenziali, salute mentale, ADI, e assistenza riabilitativa territoriale- Ambulatoriale e domiciliare ”.



Pnrr e DM 77 possono incidere sullo sviluppo di una medicina territoriale a misura di cittadino?

“ I dati attualmente disponibili sulle Case e gli Ospedali di Comunità ci permettono di verificare che, come previsto dal Pnrr, la programmazione e la collocazione delle strutture ha rispettato gli standard previsti dalla riforma del DM 77/22. Ma dai dati è altrettanto chiaro che ci saranno molti territori,

soprattutto appartenenti ad aree interne che, caratterizzati da un numero basso di abitanti, rimarranno senza questo servizio. Il modello previsto dalla riforma non riesce a tenere conto delle differenze territoriali. La prossimità in alcuni territori richiede di integrare le strutture con la loro digitalizzazione, di valorizzare quello che già è disponibile nei territori, adottando un approccio di comunità ”.



La mobilitazione dei soli cittadini può essere sufficiente per un rilancio del Ssn?

“ Per rilanciare il Servizio Sanitario Nazionale abbiamo bisogno di tutti. Dei professionisti che non devono abbandonare la nave, ma essere protagonisti di una grande impresa ritrovando il giusto ruolo e il dovuto riconoscimento; delle comunità locali per favorire, con le proprie risorse, la nuova sanità del territorio; delle organizzazioni civiche e delle loro competenze; anche dei privati che si riconoscano come attori di un sistema universale e non semplici percettori di un profitto.



Credit Luca Liccione

La presentazione presso il Ministero della Salute del Rapporto civico sulla salute 2023

Abbiamo bisogno delle Istituzioni, dal Governo al Parlamento, dalle Regioni alle Aziende sanitarie perché hanno l'opportunità di ricostruire concretamente un rapporto positivo con la cittadinanza. Perdere questa occasione sarebbe una grave responsabilità e mancanza nei confronti della nostra casa comune, la sanità pubblica attraverso il Servizio Sanitario Nazionale ”.

LE CONDIZIONI PER SUPERARE L'URGENZA SANITÀ

Per superare l'Urgenza Sanità Cittadinanzattiva chiede che siano riaffermate cinque condizioni, cinque chiavi di accesso alla casa comune del Ssn.

- **La prima chiave** è l'aggiornamento dei Lea che devono essere garantiti ed esigibili su tutto il territorio nazionale. È urgente. Dopo oltre vent'anni per il loro primo aggiornamento è stato necessario diffidare lo Stato e le Regioni per ottenerlo. Il Governo è tenuto a presentare alle Regioni una proposta credibile, con i finanziamenti necessari, e a verificare l'erogazione dei Lea. Le Regioni devono essere pronte a un salto di qualità e garantirne l'attuazione, dandone conto ai loro cittadini.

- **La seconda chiave** è l'eliminazione delle liste di attesa, quelle che chiudono la porta della sanità ai cittadini. Occorre superarle in maniera definitiva: se c'è una oggettiva carenza di risorse umane e tecniche, c'è anche un sistema confuso e oscuro, nel quale si mescolano le prime visite con i controlli, si chiudono le agende di prenotazione senza neppure darne motivazione, si creano rapporti poco chiari con i privati, i sistemi informatici non comunicano, i centralini non rispondono. Stando al Piano nazionale per il governo delle liste d'attesa le Regioni e i Comuni avrebbero dovuto definire i Piani locali, con la partecipazione dei cittadini, ma la previsione è rimasta di fatto lettera morta. È urgente invece che la norma sia rapidamente attuata: vogliamo vederci chiaro per potere aver accesso alla nostra casa.

- **La terza chiave** è il riconoscimento e l'attuazione del diritto alla sanità digitale per ridurre la burocrazia, comunicare meglio con i professionisti e accedere a prestazioni a distanza. È urgente attivare

ovunque percorsi di implementazione del Fascicolo sanitario elettronico come primo passo, riconoscendo alla cittadinanza attiva un ruolo trainante, sulla base delle tante esperienze virtuose attuate.

- **La quarta chiave** ha a che fare con la valutazione individualizzata e la personalizzazione dei percorsi di cura e di assistenza dei malati cronici e rari e, in particolare, delle persone non autosufficienti. È urgente finanziare e rendere attuabile la nuova legge per gli anziani non autosufficienti e riprendere anche l'iter normativo per il riconoscimento dei *caregiver*, rallentato e poi sospeso. Ed è urgente favorire le associazioni dei pazienti nella possibilità di co-programmazione e co-progettazione dei piani, dei percorsi e delle reti di tutela necessari per garantire l'effettiva assistenza a ogni persona con malattia cronica e rara.

- **La quinta chiave** riguarda, infine, la riforma dell'assistenza territoriale prevista dal Pnrr e la sua integrazione con i servizi, anche ospedalieri, già esistenti. Intanto la spesa sanitaria prevista dalla Missione 6 del Pnrr è quella sul cui impiego attualmente si è più indietro. E in ogni caso, se sta iniziando la costruzione dei muri, nulla ancora è chiaro di che cosa avverrà dentro di essi: nel mentre è urgente co-programmare e co-progettare i contenuti delle nuove strutture territoriali previste. Se le nuove Case della Comunità devono essere al servizio del territorio la loro progettazione funzionale si dovrà affidare alle comunità locali e ai professionisti del territorio, rispondere ai loro bisogni e utilizzare le loro risorse. Esiste una metodologia consolidata per fare queste operazioni, quella delle comunità di pratica, che può essere attuata immediatamente anche senza aspettare che siano edificati i muri.

La deriva dell'utilizzo della Rete in Medicina

C'è la necessità di costruire insieme nuove regole e nuova tecnologia per rendere possibile la salvaguardia delle nostre antiche colonne ippocratiche accanto ad un uso più accorto e più limitato degli ormai chiari rischi che intercorrono nel rapporto tra i medici, soprattutto i Mmg, e la Rete

Francesco Del Zotti - *Direttore di Netaudit (www.netaudit.org)*

La crisi non solo della Medicina ma anche della Rete ci impongono una franca discussione tra di noi, per cercare di trovare antiche e nuove direttrici. In questi giorni, ha colpito molto che il principale scienziato dell'Intelligenza Artificiale (**Geoffrey Hinton**, vincitore del premio Turing Award) si sia dimesso da Google e voglia discutere liberamente con gli studiosi e con la comunità i rischi dell'IA. Tanti studiosi chiedono una moratoria, simile a quella ottenuta anni fa sull'energia nucleare. Noi, ad esempio in Italia, dopo un referendum abbiamo bloccato le centrali nucleari. Rispetto al nucleare, per la Rete in sanità, che possiamo paragonare ad una Ferrari chiaramente senza freni, in questi anni la regolamentazione è stata più difficile, perché i padroni della Rete ci hanno "comprato" con la complicità di tanti "doni gratuiti". A mio parere, questa moratoria in merito alla Rete in Medicina andava chiesta anni fa. La prima Rete fu liberatoria con rischi limitati: collegò i Mmg anche di paesi di montagna e ci diede la possibilità gratuita di consultare banche dati come PubMed. Ma da quando sono entrati in campo i grandi monopolisti USA, le Regioni, lo Stato e da

quando frotte di pazienti hanno imparato a comunicare in ogni momento e luogo con il proprio Mmg via cellulare, WhatsApp, email, social, si è avuta una frattura tra la Professione, basata sulla riservatezza e segreto professionale, indipendenza e lucidità decisionale del medico di medicina generale e la facilità-faciloneria della comunicazione. Ormai vi è una seria contrapposizione tra esercizio della professione e necessità di rispondere a questa miriade multi-forme di comunicazioni elettroniche.

Certo il Covid ha moltiplicato tutto ciò. Ma alcuni fenomeni sono iniziati molto prima. Ad esempio più di dieci anni fa, abbiamo accettato di sorvegliare obbligatoriamente i 18 campi del certificato di malattia telematico (campi in buona parte meramente amministrativi), quando prima il certificato cartaceo ne aveva solo 7. E teniamo presente che alcuni eccessi sono solo italiani.

► Gli eccessi italiani

Sono, infatti, molto pochi i Paesi europei che hanno permesso ai pazienti di avere email, cellulari e WhatsApp personali dei propri Mmg. In Germania, Paese notoriamente avanzato, non hanno fatto

questo errore, né hanno ancora la prescrizione elettronica. Ci stanno pensando, ma vanno avanti con grande cautela. In Giappone, Paese ancora più tecnologico, vi è una polemica in corso: in sanità usano ancora i fax e poca comunicazione via cellulari ed email. Ciò succede perché, oltre ad essere tecnologico, il Giappone rispetta in maniera sacrale il ruolo degli anziani. In Italia, altrettanto ricca di anziani, proprio quest'ultimi, spesso malati, sono coloro che hanno più difficoltà ad usufruire della sanità telematica, basata ormai su astrusi Spid e Cie mentre si assiste alla quasi abolizione degli sportelli.

È ora di un nuovo contratto sociale tra noi medici e tra medici e cittadini e poi tra medici, cittadini e grandi *player* pubblici e privati. Dopo tante regole e avanzamenti tecnologici, si sta pensando di tornare a centrali nucleari di ben altra natura rispetto alle centrali dei primi tempi. Analogamente, chiediamo e costruiamo insieme nuove regole e nuova tecnologia per rendere possibile la salvaguardia delle nostre antiche colonne ippocratiche accanto ad un uso più accorto e più limitato degli ormai chiari rischi della Rete in Medicina Generale.

C'è carenza di medici di famiglia? Sì, il Rapporto Agenas la ratifica

Nel 2025 mancheranno 3.600 medici di medicina generale e oltre 4 milioni di italiani non potranno contare su un medico di famiglia. Il Rapporto Agenas sui Mmg, presentato di recente, conferma l'allarme e delinea un quadro per il futuro ricco di incognite se non ci saranno interventi significativi per lo sviluppo della medicina territoriale

I Report di Agenas sul personale sanitario, presentato a marzo di quest'anno, aveva evidenziato un rapporto medico/pazienti tra i più bassi d'Europa, ma per la Fimmg mostrava un *vulnus*: non inquadrava tale carenza nei singoli ambiti assistenziali, differenziando il territorio dall'ospedale. Detto fatto, di recente l'Agenas ha pubblicato un Rapporto di approfondimento sui medici di medicina generale (Mmg), sottolineando, *in primis*, come l'assistenza distrettuale, che coordina e integra tutti i percorsi di accesso ai servizi sanitari del cittadino, si avvale soprattutto dei Mmg e dei pediatri di libera scelta e analizzando lo stato dell'arte della presenza sul territorio di tali professionisti nel triennio 2019-2021, anche attraverso il confronto con altri Paesi europei. Il Rapporto certifica l'allarme lanciato da più parti sulla carenza dei medici di medicina generale nel nostro Paese che rischia di diventare strutturale se non si interverrà in precisi ambiti. Secondo i dati Agenas, da qui al 2025 mancheranno circa 3.600 Mmg e oltre 4 milioni di italiani ne saranno sprovvisti.

I segnali di questo depauperamento partono da lontano. Secondo i dati Agenas, in Italia dal

2019 al 2021, il numero assoluto dei Mmg è diminuito di 2.178 unità e quello dei pediatri di libera scelta di 386. La media degli assistiti per singolo Mmg è di 1.237 pazienti. Nel 2019 i Mmg che esercitavano sul territorio italiano erano 42.428, passati a 41.707 nel 2020 e ulteriormente scesi a 40.250 nel 2021. La stessa sorte caratterizza i pediatri, passati da 7.408 a 7.285 fino a 7.022 unità. Nel 2021 si registrano 6,81 Mmg e 1,2 pediatri per 10.000 abitanti. Confrontando poi i dati italiani con quelli europei, l'Agenas precisa che "nel 2020 nell'Unione europea il maggior numero di Mmg è stato registrato in Francia (94.000), seguita dalla Germania (85.000), mentre il Portogallo (medici abilitati all'esercizio della professione) e l'Irlanda hanno riportato il maggior numero di Mmg per 10.000 abitanti (rispettivamente 29,2 e 18,8 per 10.000 abitanti)".

Mmg sempre più anziani. Il Rapporto evidenzia anche l'elevata anzianità dei Mmg. Su 40.250 professionisti, 30.303 si sono laureati da oltre 27 anni, contro circa 4.000 laureati da 20-27 anni, circa 2.000 da 13-20 anni, 3.196 da 6-13 anni e 666 laureati negli ultimi sei anni. Ma c'è un altro dato significativo: a fronte di meno medici e sempre più anziani, il numero medio di assi-

stiti per ogni professionista dal 2019 al 2021 non risulta variato di molto. Nel 2019 i cittadini da assistere erano 1.224, nel 2020 hanno raggiunto 1.238 e nel 2021 sono scesi di una sola unità a 1.237. In particolare il numero maggiore di assistiti si riscontra nella Provincia autonoma di Bolzano (1.494), in Lombardia (1.450) e in Calabria (1.423), mentre il numero minore si registra in Sicilia (1.034), Molise (1.030) e Umbria (1.020). Esaminando, invece, il numero di Mmg ogni 10.000 abitanti la regione con l'indice più elevato è l'Umbria (8,34), seguita dal Molise (8,32) e dall'Abruzzo (8,1). Viceversa, tra le regioni con un rapporto Mmg/abitanti più basso troviamo la P.A. di Bolzano (5,47), la Lombardia e la Calabria (entrambe circa 5,8).

Le previsioni per il futuro. Considerando l'età pensionabile e il numero di posti disponibili al Corso di formazione in MG negli anni dal 2022 al 2025, l'Agenas ha prodotto una stima sul probabile numero di Mmg in entrata e in uscita nei prossimi anni: entro il 2025 cesseranno il servizio 13.780 medici di medicina generale e ne entreranno in attività 10.148 (3.632 Mmg in meno). Tra le regioni più penalizzate ci sono Lazio (-584 medici), Sicilia (-542), Campania (-398) e Puglia (-383).

Medicina di prossimità, la Cenerentola del Ssn

“I nuovi dati raccolti e diffusi da Agenas nel Rapporto dedicato alla medicina generale - ha dichiarato il segretario generale della Fimmg **Silvestro Scotti** - ben descrivono come l'Italia abbia in questi anni investito molto poco sul potenziamento di una medicina di prossimità”.

“L'approfondimento che Agenas ha dedicato alla medicina generale è un utile strumento di politica sanitaria e auspichiamo che possa essere lo strumento che ci aspettavamo per un'azione legislativa e contrattuale per realizzare quel cambio di passo sull'assistenza territoriale del quale il nostro Paese ha bisogno”. Scotti esprime apprezzamento per il lavoro di integrazione rispetto al precedente Rapporto Agenas sul personale del Ssn e sottolinea come i nuovi dati raccolti e diffusi dall'Agenzia ben descrivono come l'Italia abbia in questi anni investito molto poco sul potenziamento di una medicina di prossimità.

“Illuminante - tiene a sottolineare Scotti - il paragone con gli altri Paesi europei, che vedono un rapporto tra medici di medicina generale e popolazione ben più equilibrato di quello nostro. In Italia si assiste ad una desertificazione della medicina territoriale, con un forte sbilanciamento di investimenti verso la specialistica che ha limitato gravemente il diritto alle cure dei cittadini, indotti negli anni a rinunciare alla prossimità dell'assistenza e a rivolgersi sempre più spesso al secondo livello, pubblico o privato che sia. La nostra speranza è che questo autorevole rapporto di Agenas diventi

il punto di partenza di una programmazione che metta in condizione il territorio di tornare attrattivo, attraverso un necessario reinvestimento di risorse umane ed economiche, per rispondere in modo efficace alle esigenze di salute dei cittadini”.

“Riteniamo, infine, questa integrazione di particolare rilevanza anche sui modelli in discussione per lo sviluppo di una sanità territoriale - conclude il segretario della Fimmg - che sembra oggi guardi troppo a modelli estero-fili, quasi affermando la primarietà dei modelli portoghesi o di altri paesi europei. Questi modelli, solo per la differenza di risorse umane in campo, mai potranno essere efficaci nel nostro paese con gli attuali numeri e con quelli che peggioreranno nei prossimi anni; forse bisognerebbe cominciare a confrontarsi, e come Fimmg siamo disponibili, su un modello italiano che, con i numeri giusti e le giuste programmazioni, ha sempre dimostrato di essere una eccellenza che ancora per tanti aspetti resiste, nonostante l'aumento di carichi di lavoro e la scarsità degli investimenti su personale e strumenti”.

L'allarme dello Smi. Commentando il Rapporto dell'Agenas, **Pina Onotri**, segretario generale Smi, tiene a ribadire quanto sostiene da tempo: “Senza il personale medico sul territorio il nostro Ssn faticherà a garantire quella capillarità delle cure che per anni è stata un nostro vanto e che oggi nonostante gli investimenti del Pnrr rischia di essere il tasto dolente della sanità italiana”.

“Poche risorse investite - conti-

nua Onotri - riforme al palo, scarsa evoluzione della categoria, pochi contratti di formazione e scarso *appeal* per la professione, limitato ricambio generazionale e l'elenco potrebbe seguire indefinitamente. Tagliare i salari e i finanziamenti, ridurre i servizi e la capacità di soddisfare i bisogni di prevenzione e cura dei malati porta a questa deriva, all'allontanamento, alla disaffezione, alla perdita di tenuta della sanità pubblica. Bisogna invertire la rotta e puntare più decisamente sull'universalità, sull'uguaglianza ed equità che sono stati sempre i punti di forza del nostro sistema sanitario. Ci batteremo, a partire dal prossimo rinnovo contrattuale, affinché il Ssn continui ad essere aperto a tutti e la medicina generale ritorni ad essere il suo cardine perché, in questo modo, si riconoscerà ancora come la salute sia un bene primario individuale, ma anche una risorsa della comunità da preservare”.

A.S.



Nuovo riconoscimento internazionale per la ricerca italiana in medicina generale

Premiato al 96 Congresso di EGPRN, svoltosi a Spalato, uno studio modenese sull'allestimento degli studi di medicina generale

I medici di famiglia modenesi fanno ritorno vittoriosi dall'antica città marittima di Spalato, Croazia, dove nei giorni appena trascorsi si è tenuto il 96° congresso internazionale della rete di ricerca europea in medicina generale (European General Practice Research Network, EGPRN). Si tratta della seconda occasione consecutiva - dopo quella di Ottobre 2022 ad Anversa - in cui i ricercatori europei affidano il primo premio per la categoria poster ad un lavoro tutto italiano.

EGPRN è una organizzazione internazionale di medici di medicina generale e altri professionisti della salute che si occupano di ricerca in cure primarie e medicina di famiglia. Lo scopo dell'ente è quello di fornire ai partecipanti un contesto che favorisca lo sviluppo e la condivisione della ricerca in cure primarie, supportare e coordinare studi collaborativi, scambiare esperienze e promuovere una medicina generale basata sulle evidenze.

Ricercatori e professori universitari di medicina di famiglia provenienti da tutta Europa si riuniscono due volte l'anno per presentare i risultati del loro lavoro, illustrare nuovi progetti e discuterli insieme in un ambiente amichevole e ricco di stimoli. La ricerca premiata si è occupata di indagare come vengano scelti gli oggetti e l'arredamento degli studi professionali dei medici di famiglia italiani, elementi che costituiscono

parte integrante del contesto di cura attraversato ogni giorno da decine e decine di pazienti. "Che cosa ti piace del tuo ambulatorio? Cosa non ti piace? Che cosa cambieresti?" sono solo alcune delle domande sottoposte ai medici che hanno accettato di partecipare. I ricercatori hanno deciso di analizzare le risposte ottenute associandole a scatti fotografici ritraenti gli ambulatori in questione e sono riusciti ad ottenere un elenco di buone pratiche da seguire per progettare un ambiente accogliente e adatto allo scopo. L'armonia delle forme e dei colori del poster presentato, insieme alle fotografie e all'innovativo contenuto scientifico, hanno catalizzato l'attenzione dei colleghi europei durante i lavori congressuali. La vittoria conquistata conferma un certo fermento tra i medici di famiglia italiani, che sono pronti a confrontarsi con i colleghi a livello internazionale. Il gruppo di ricerca costituitosi a Modena su iniziativa di alcuni medici di medicina generale si sta allargando e conta oggi della collaborazione di esponenti dell'Università di Modena e Reggio Emilia e dell'Azienda Unità Sanitaria Locale. Questa duplice vittoria in sei mesi risulta un po' amara, visto che lo sforzo di ricerca e pubblicazione dei e delle modenesi è totalmente auto-finanziato e destrutturato: l'Italia infatti rimane l'unica nazione in Europa a non riconoscere la me-

dicina generale tra le discipline universitarie e, di conseguenza, a non investire nel potenziale della ricerca che questa categoria di professionisti potrebbe condurre se fosse supportata ufficialmente a livello accademico. Nonostante ciò, mentre aspetta il cambiamento la medicina generale sta cambiando e i suoi giovani professionisti continuano ad investire nella loro formazione e nel loro curriculum con l'orizzonte europeo come riferimento.



Dott.ssa Irene Bruschi (sulla destra), vincitrice del premio per la sessione poster al 96 esimo Meeting EGPRN a Spalato (Croazia) e la Dott.ssa Alice Serafini, co-ideatrice dello studio, entrambe medicine di medicina generale

Una professione senza più soddisfazioni

Ormai lavorare nella medicina generale, ovvero fare il medico territoriale, non dà più soddisfazione. Le condizioni lavorative e professionali sono molto peggiorate in questi ultimi anni e il colpo di grazia è stato dato dall'emergenza Covid o meglio attraverso la pandemia, ma i veri responsabili vanno cercati nelle istituzioni, nelle scelte politiche, ministeriali, regionali e aziendali

Alessandro Chiari

Segretario regionale Fismu Emilia Romagna

In questi ultimi tempi si sta esercitando la professione di Mmg con grosse insoddisfazioni sul territorio. Non facciamo altro che parlare con colleghi assolutamente delusi e stanchi, altamente demotivati, con livelli di *burnout* alle stelle, ogni giorno siamo investiti dall'aumento del carico di lavoro e da una maggiore conflittualità sia col cittadino che con le aziende. Dove è finita la professione per cui abbiamo tanto studiato e fatto tanti sacrifici? È vero che l'aumento dei carichi di lavoro è stato determinato, oltre che dalla pandemia, dalle particolari condizioni socio-clinico-politiche che hanno portato un aumento esponenziale del carico burocratico del Mmg, ma i veri colpevoli sono le aziende che hanno scaricato, stanno scaricando e continueranno a scaricare, sempre maggiore mole di lavoro burocratico sui medici. Bisogna assolutamente comprendere che il medico di medicina generale, per lavorare bene, e questa è l'unica soluzione possibile, avrebbe bisogno di una immediata e drastica diminuzione del carico burocratico. Ciò rappresenterebbe già un'importante riqualifi-

cazione per la medicina generale perché porterebbe ad un recupero di quei tempi necessari per rioccuparsi della clinica e di tutte le complessità assistenziali che la medicina generale comporta.

► Le nostre origini

La mitologia ci parla di una professione nata dagli dei: il medico era già anche chirurgo, ma anche prima della storia e della mitologia stessa era uno stregone, una figura sciamanica che aveva il potere di guarire le malattie sia del corpo sia dello spirito, era un sacerdote, la figura che si caricava dei problemi della tribù. L'uomo di medicina ha sempre avuto fin da epoche assai remote anche un ruolo molto drammatico nei rituali della fertilità. Il dottore, quindi, appare tra le maschere del teatro greco anche con queste drammaticità intrinseche: il guaritore, ma anche il custode dei drammi della fertilità. Da queste radici si sviluppa una medicina sapienziale, esorcistica, esercitata da sacerdoti, in cui la terapia è la penitenza, e l'eziologia della malattia è divina. In questa visione antica non esisteva la dicotomia corpo e ani-

ma nella malattia. La medicina di Ippocrate prese poi le distanze dalla tradizione religiosa, ossia dalla tendenza ad attribuire le cause di alcune malattie ad una origine divina: tutte le malattie avevano invece una causa "naturale". In particolare, Ippocrate, riprendendo un'idea che risaliva al pitagorico Alcmeone, sostenne che la malattia insorgeva quando nell'organismo si verificava una rottura dell'equilibrio esistente. La scienza medica ed il suo progresso hanno fornito dei contenuti al sapere medico, ma le origini magiche non si sono mai perse. Questa magia è quella che, chi vuole cimentarsi con gli studi medici, sente come forza motivante che può anche essere di livello inconscio primordiale, ma che è quella spinta, quel fattore intrinseco che ti dà la forza per tanti sacrifici. Poi è vero che la storia della medicina non è storia di premi nobel, ma della sofferenza del paziente e dalla capacità del medico di sapersene fare carico. Ed è da qui che si parte, che si pone la base del rapporto medico-paziente, dell'alleanza terapeutica del Mmg con il proprio paziente.

La medicina di famiglia al bivio

L'evoluzione della medicina generale nel nostro Paese presenta un aspetto dicotomico e territoriale. Ci sono realtà che hanno consentito di conservare alcuni degli aspetti peculiari della professione e altre in cui tali caratteristiche sono state perse sia per fattori contingenti, legati allo sviluppo eterogeneo dell'organizzazione della MG regionalizzata, sia per la scarsa intraprendenza e demotivazione di noi medici di famiglia

Vincenzo Giordano - *Medico di medicina generale dal 1975 al 2016, Modigliana (FC)*

Riflettendo sul fatto che in molti contesti, principalmente nelle città metropolitane, la medicina di famiglia (MdF) da molti anni ha perso le sue caratteristiche peculiari, mi chiedo se i cittadini che usufruiscono di questo tipo di servizio riescono a rendersi conto di come era, e dovrebbe, o dovrebbe tornare ad essere. Al momento gli assistiti esprimono prevalentemente il loro disagio, la loro frustrazione a fronte di un servizio, quello relativo all'assistenza primaria, che dà loro poco o nulla, e in modo contorto. Purtroppo molti non hanno coscienza e conoscenza di una MdF che è stata realmente punto di riferimento assistenziale sul territorio, che faceva affidamento su una relazione empatica con il proprio medico di medicina generale. Il risultato è che non hanno mai usufruito di un servizio di prossimità 'amichevole', pronto, efficace quale è stato e dovrebbe essere quello esercitato dai Mmg.

► Molti ignorano

Sono moltissimi quelli che ignorano, per esempio, che potrebbero usufruire della visita domiciliare da parte del Mmg, certo a determinate condizioni. Così come non hanno mai ricevuto dal loro medico una scheda stampata, riassuntiva

della loro storia clinica, per iniziativa del medico stesso o su loro specifica richiesta, magari in occasione di un invio ad esami per immagini o a visita specialistica.

A dare una visione dimezzata di quello che può essere la presa in carico da parte dei Mmg dei pazienti cronici c'è un'organizzazione della MdF eterogenea e fortemente regionalizzata. In alcune Regioni e realtà territoriali, per esempio, i Mmg hanno in cura a domicilio pazienti con l'Alzheimer, con scompenso cardiaco cronico, calendarizzano le visite di controllo periodiche presso il loro studio di pazienti affetti da cronicità o multi-cronicità, pazienti diabetici, con BPCO, ecc, in sinergia con l'infermiere di famiglia. Mi capita spesso, discutendo, di parlare di tali realtà, vista la professione di medico che ho esercitato per anni e mi imbatto in reazioni attonite e dubbiose.

► La mia esperienza

Ho avuto la fortuna di iniziare a lavorare come Mmg in un piccolo paese (5.200 abitanti) dell'Appennino Romagnolo, nel 1975. In quell'epoca la guardia medica era, a differenza che nelle città, a carico dei Mmg locali, che turnavano fra loro. Il servizio non era retribuito. L'ambulatorio c'era tutti i giorni, com-

preso il sabato mattina, con pronta disponibilità fino alle 14. Questa organizzazione del lavoro si è protratta fino a metà anni '90.

Intanto cominciarono a formarsi le prime aggregazioni di Mmg. Noi medici del paese facemmo la nostra parte (intanto eravamo diventati 4), costituendo una rete di ambulatori, ognuno nella propria sede, con scambio di dati sanitari digitali e reciproca "copertura" in caso di assenza dal lavoro per i motivi più vari. L'assistito trovava sempre un sostituto dove rivolgersi, secondo le sue preferenze, visto che a fine anno vi era una "camera di compensazione" del lavoro fatto da ciascuno. Sistema assai gradito, ovviamente, dai cittadini e anche dai colleghi che non avevano più il problema di cercarsi un sostituto quando erano assenti, impresa spesso senza successo.

L'Ospedale di Comunità. Dal 1998 la rete dei medici di MG aderì a un progetto sperimentale della Asl di Forlì che, creati 22 letti di degenza di Medicina Generale, in sostituzione del dismesso ospedale "Poveri di Cristo", ne affidò completamente a noi la gestione clinica. Nacque così il "Country Hospital", successivamente rinominato "Ospedale di Comunità (OdC)". L'esperimento ebbe grande successo e fortuna e fu, negli anni seguenti, replicato in

varie Regioni, tanto da costituire il modello ministeriale degli Ospedali di Comunità.

Un impegno soddisfacente. L'impegno per i Mmg era di cinque ore settimanali, distribuite su tre giorni. Dal 2008, centralizzati nello stesso edificio dell'OdC tutti gli ambulatori dei Mmg, costituimmo una medicina di gruppo con cinque componenti, che assicurò sette ore giornaliere di apertura ambulatoriale, ad accesso libero e perfezionò quanto già presente nella rete in termini di sicurezza. Abbiamo sempre soddisfatto le richieste di visite a domicilio, il più spesso entro la giornata della richiesta e raramente abbiamo dovuto, dopo aver comunque effettuato la prestazione, far notare al paziente o ai suoi familiari che si trattasse di una richiesta impropria. Abbiamo sempre assistito i malati cronici a domicilio con l'ADP, autogestita, e con l'ADI in sinergia con il Servizio Infermieristico Domiciliare.

Abbiamo lavorato una media di 9-10 ore al dì per cinque giorni la settimana (intanto eravamo stati esonerati dal servizio di Continuità Assistenziale notturno, prefestivo e festivo). Abbiamo lavorato duramente, facendo molti sacrifici, ben ricompensati dalla stima e dalla soddisfazione per la nostra opera, che gli assistiti non mancavano di dimostrarci. Questa è la mia storia, questa è la storia del Gruppo che ho guidato per molti anni.

► Un'evoluzione non casuale

Ma è anche la storia delle tante realtà che negli ultimi 4-5 decenni hanno prodotto la graduale evoluzione dalla figura del Mmg dal medico condotto, medico di base, medico di famiglia amichevole, efficiente, impegnato nella presa in cura dell'assistito. Questa evoluzione si è verificata non a caso - con le do-

vute eccezioni - in genere nei paesi e nelle piccole cittadine, favorita da un rapporto medico-paziente naturalmente più stretto.

Nello stesso periodo nelle città metropolitane (anche qui con tante eccezioni) la MdF non solo non si arricchiva delle nuove funzioni e capacità, ma andava rinunciando alle "vecchie" peculiarità della professione, in sincronia con un progressivo allontanamento dall'assistito e dalla sua famiglia. Una rinuncia a cui alcune scelte sindacali hanno contribuito abdicando ad una perdita di funzioni e ruolo clinico in cambio di una burocratizzazione professionale sempre più esasperata.

La MdF si è trovata a un bivio già decenni fa: in alcune realtà, con la collaborazione dei colleghi e delle istituzioni ha imboccato la strada difficile del miglioramento e del potenziamento del lavoro, in altre si è arroccata in una *routine* demotivante, burocratica e inefficiente. Oggi di nuovo siamo a un bivio: riforma della MdF "deviata" o fine della professione. Ahimé, anche di quella valida ed efficiente.

► Una difficile rassegnazione

Con questa storia alle spalle non capisco come si possa esercitare la professione di Medico di Famiglia in altro modo se non in quello da me sperimentato. Non capisco i muri che vengono alzati, con il sistema dell'appuntamento per gli assistiti. Non comprendo molte cose, malgrado i colleghi in attività mi elencano le enormi difficoltà che trovano ad esercitare la propria professione anche nelle realtà più virtuose. Non riesco a comprendere le attuali piattaforme sindacali e alcune rivendicazioni mi risuonano come un ossimoro. Sono un uomo e un medico di altri tempi? Forse sì, ma non ditemi che quanto sta accadendo risiede in parte anche nel fatto che abbiamo ceduto funzioni, delegato e spesso ci siamo sottratti a sperimentare altre vie di organizzazione perché ci voleva maggiore energia ed entusiasmo per praticarle e per alcuni di noi alla fine l'obiettivo principale è stato solo quello di un emolumento sicuro a fine mese.



Distretto: medici diretti da medici o anche da infermieri?

Non è difficile rispondere a questa domanda dopo un excursus tra leggi, sentenze e contratti collettivi. Spetta ad un medico, con i requisiti di esperienza e titoli idonei, l'incarico di direttore di distretto sanitario per svolgere le funzioni proprie di direzione sanitaria su strutture sanitarie e personale medico

Simona Pelliccia

Avvocato, esperta in diritto sanitario, operante nel foro di Santa Maria Capua Vetere (CE)

I DM Salute 77/2022 definisce l'organizzazione dell'assistenza sanitaria territoriale per assicurare ai cittadini l'erogazione uniforme dei LEA previsti dal DPCM 12 gennaio 2017 principalmente attraverso una struttura operativa aziendale denominata distretto sanitario definito dal D.Lgs 502/92, con sede e governo delle Case di Comunità e gestione degli Ospedali di Comunità a direzione medica (CdS sez.3 n. 5205/2022, Tar Lazio sez. 3-quater n. 6513/2015) per garantire la sicurezza gestionale delle cure ai sensi dell'art. 1 della legge n. 24/2017. Il DM 77/22 al punto 4 conferma in capo al direttore di distretto la responsabilità di direzione dei percorsi assistenziali integrati territoriali e delle strutture sanitarie territoriali, come già l'art.3-sexies del D.Lgs 502/92 secondo cui il direttore del distretto gestisce tutte le risorse assegnate al distretto, in modo da garantire l'accesso della popolazione alle strutture e ai servizi, l'integrazione tra i servizi e la continuità assistenziale. La Corte Costituzionale, con sentenza n. 76/2015, ha affermato che "le direttive del medico hanno natura eminentemente tecnica e non

si pongono in contraddizione con l'autonomia delle prestazioni dell'infermiere" sancita dalle leggi n. 42/1999 e n. 251/2000. La legge 251/2000 sulla dirigenza infermieristica all'art. 7 comma 2 limita infatti il conferimento di incarichi di direzione all'infermiere al solo personale delle professioni sanitarie, escludendo la direzione di personale medico su cui l'infermiere non ha titolo e competenza abilitante a effettuare valutazioni di attività come richiesto al direttore di distretto dalla propria responsabilità disciplinare e di sorveglianza sui medici dipendenti (Cass sez. 4 Penale, n. 50619/2019) e convenzionati ex art. 25 dell'ACN 28 aprile 2022 di medicina generale, né l'infermiere è abilitato a svolgere funzioni di sorveglianza su medici subordinati.

► I profili professionali

L'art.6, comma 1, lettera q) della legge n.833/1978 afferma che è compito esclusivo dello Stato (e non delle Regioni e ASL) fissare i requisiti per l'esercizio delle professioni sanitarie e dunque la definizione dei profili professionali spetta solo allo Stato e non alle Regioni o Asl che pertanto non

hanno il potere di ridurre o ampliare le attività di spettanza proprie di ogni singola professione sanitaria (Corte Costituzionale n. 228/2018; CdS sez. V n. 4427/2010), in conformità all'art. 1, comma 566, della legge 190/2014. L'art. 12 della legge n. 3/2018 vieta l'esercizio professionale di una attività sanitaria senza il relativo titolo abilitante e punisce il concorso all'esercizio abusivo da parte del direttore (Cass Pen sez. 6° n. 20312/2015) che assegna incarichi senza i requisiti abilitanti a svolgere le funzioni proprie dell'incarico. Il comma 4 dell'art. 3-sexies del D.Lgs 502/92 sancisce che leggi e disposizioni regionali devono rispettare i principi delle seguenti norme nazionali imperative, come pure l'atto aziendale dei direttori generali. L'art. 3-quater del D.Lgs 502/92 afferma che il distretto è una struttura sanitaria dotata di autonomia tecnico-gestionale a cui sono attribuite risorse definite in rapporto agli obiettivi di salute della popolazione di riferimento per assicurare i servizi di assistenza primaria relativi alle attività sanitarie e sociosanitarie specificate all'art. 3-quinquies. L'art. 3-quin-

quies elenca i servizi che il distretto deve erogare e include in capo al direttore il coordinamento dei medici di medicina generale, dei medici specialisti ambulatoriali distrettuali, dei pediatri di libera scelta, degli psicologi dei consultori familiari, dei servizi ambulatoriali, domiciliari e residenziali.

► I compiti del Distretto

Quindi il distretto ha compiti di committenza, produzione di servizi e integrazione tra professionisti diversi, tra cui i medici dipendenti e convenzionati verso i quali il direttore ha un potere diretto di sorveglianza che presuppone una direzione medica per valutare lecitamente i contenuti degli atti medici e l'appropriatezza di autorizzazioni e prescrizioni mediche di farmaci, trattamenti riabilitativi, ricoveri, forniture di ausili e protesi gestiti dal distretto. La Cassazione sez. 4 Penale n. 10114/2020 ha evidenziato la responsabilità delle Unità di Valutazione Multidisciplinare Distrettuale (UVMD) coordinate dal dirigente medico nella prescrizione appropriata di progetti assistenziali idonei alle condizioni cliniche dell'assistito fragile al fine di garantirne la sicurezza di presa in carico ed evitare danni prevedibili ed evitabili. Invece le Centrali Operative Territoriali (COT) dedicate alle dimissioni protette ed ai trasferimenti di luoghi di assistenza sono a gestione infermieristica secondo il DM 77/2022 dato che gli assistiti presi in carico sono già stati valutati clinicamente da un medico durante il ricovero. I requisiti per la nomina di direttore di distretto sono disposti dall'art. 3-sexies D Lgs 502/92 e dalla procedura idoneativa prevista dall'art. 15 comma 7-bis del D.Lgs 502/92 da parte di apposita commissione ex-art. 4

legge 189/2012 che verifica nei candidati la presenza dei requisiti alle specifiche funzioni direzionali proprie dei direttori di distretto e poi comunica l'elenco degli idonei al direttore generale che opera solo tra questi una scelta fiduciaria motivata (Consiglio Stato sez. 3° n.3202/2018; Corte Conti Calabria, Catanzaro n. 1001 del 29/12/2008; Tribunale di Vibo Valentia sez. Lavoro n. 205/2018).

► L'idoneità

L'idoneità alla direzione di distretto richiede la maturazione di *"una specifica esperienza di dirigenza sanitaria nei servizi territoriali e un'adeguata formazione nella loro organizzazione"* secondo l'art. 16-quinquies, commi 1 e 5, del D.Lgs 502/1992 che richiede un master specificatamente abilitante alla direzione di strutture sanitarie ex art. 15 comma 2 del DPR 484/1997, non un master qualsiasi, e in difetto del master abilitante sancisce la cessazione d'ufficio dell'incarico ai sensi dell'art. 15, comma 8, del D.Lgs 502/92. Il CCNL della dirigenza e il DPR 484/1997 definiscono i criteri specifici di esperienza di servizio necessari per il personale dipen-

dente e le equipollenze ai titoli di servizio e di specializzazione mediche previste dal DM Sanità 30 gennaio 1998 per l'accesso alla direzione di struttura sanitaria.

Il provvedimento di nomina del direttore non può essere determinato in assenza dei requisiti minimi di idoneità per l'assegnazione dell'incarico (Cass. Sez. 5 Penale n. 49485/2019; Cass. Sez.4 Penale n. 11394/2015). L'art. 4 della legge 30 dicembre 1991 n. 412, integrato dal comma 536 dell'art. 1 della legge n. 145/2018, afferma che deve essere nominato un medico alla direzione di una struttura sanitaria o poliambulatorio medico che coordina e sorreglia personale medico con autonomia tecnico-gestionale, come sempre affermato dalla normativa nazionale (art. 83 del TULS 1901 tuttora vigente art. 43 legge 833/78, art. 4 legge 412/91, art. 8 DPMC 10 febbraio 1984, art. 53 legge 132/1968, art. 5 DPR 27 marzo 1969).

In conclusione, spetta ad un medico, con i requisiti di esperienza e titoli idonei, l'incarico di direttore di distretto sanitario per svolgere le funzioni proprie di direzione sanitaria su strutture sanitarie e personale medico.

CARATTERISTICHE STANDARD DI UN DISTRETTO SANITARIO SECONDO IL DM 77/22

Un Distretto sanitario dovrà servire in media un'area di circa 100 mila abitanti e dovrà comprendere:

- almeno una Casa della Comunità hub, ogni 40.000-50.000 abitanti;
- Case della Comunità spoke;
- ambulatori di Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta;
- almeno un Infermiere di Famiglia e Comunità ogni 3.000 abitanti;
- almeno una Unità Speciale di Continuità Assistenziale (1 medico e 1 infermiere) ogni 100.000 abitanti;
- una Centrale Operativa Territoriale ogni 100.000 abitanti o comunque a valenza distrettuale, qualora il distretto abbia un bacino di utenza maggiore;
- almeno un Ospedale di Comunità dotato di 20 posti letto ogni 100.000 abitanti;

Quando una telefonata del Mmg ti salva la vita

In piena prima ondata pandemica nell'ATS di Milano è stato sviluppato un intervento basato sulla chiamata attiva dei medici di medicina generale verso i pazienti a rischio che si è rivelato efficace nel ridurre gli outcome sfavorevoli nel breve periodo, mostrando una riduzione della mortalità nel gruppo dei soggetti contattati rispetto al gruppo dei non contattati

Dopo tutte le polemiche e i fiumi di articoli sulle inefficienze dei medici di medicina generale durante la prima ondata della pandemia, possiamo affermare che in Lombardia, la Regione più colpita, hanno utilizzato al meglio gli esigui strumenti che avevano a disposizione per la tutela dei pazienti più fragili e anziani. Lo possiamo asserire grazie ad uno studio pubblicato dal servizio di epidemiologia dell'ATS di Milano dal titolo: *"Riduzione degli outcome sfavorevoli dovuti all'infezione da Covid-19 su una popolazione ad alto rischio: valutazione di un intervento informativo mediante chiamata attiva da parte dei medici di medicina generale"*.

Tra marzo e maggio 2020, in piena prima ondata, nell'ATS di Milano è stato sviluppato un intervento basato sulla chiamata diretta dei medici di medicina generale verso i pazienti a rischio, di tipo informativo rispetto alle modalità del contagio, a come ridurlo e ai rischi dell'infezione. Tale intervento si è rivelato efficace nel ridurre gli outcome sfavorevoli nel breve periodo. I risultati dello studio, infatti, mostrano che i pazienti che non sono stati contattati, hanno avuto un rischio quasi quattro volte più alto di contrarre il Covid e due volte e mezzo maggiore di essere ricoverati e di morire. Gli autori dello studio sottolineano che: "I risultati mettono in evidenza che un intervento condotto

da una figura di riferimento per il paziente ha prodotto una riduzione dei contagi e di conseguenza anche i ricoveri e i decessi".

► Lo studio in breve

L'ATS di Milano ha identificato 127.292 assistiti di età maggiore o uguale a 70 anni e con comorbidità associate a un aumento del rischio di decesso a causa dell'infezione da Covid-19. Mediante un sistema informativo specifico, sono stati forniti ai medici di medicina generale gli elenchi dei propri assistiti a rischio con l'indicazione di chiamarli attivamente per informarli rispetto ai rischi della malattia, alle misure di prevenzione non farmacologica e alle cautele nei contatti con famigliari e altre persone. Il protocollo non prevedeva alcun intervento specifico di tipo clinico, ma solo un intervento informativo/formativo.

Alla fine di maggio 2020, erano stati contattati dai Mmg 48.613 soggetti sui 127.292 identificati. Sono stati stimati gli *hazard ratio* (HR) di infezione, ricovero in ospedale e decesso a 3 e 15 mesi dall'intervento. I due gruppi (pazienti trattati ovvero contattati dal Mmg e non contattati) non differiscono per genere e distribuzione per classe di età, prevalenza di patologie specifiche e indice di Charlson. I pazienti contattati hanno una maggiore propensione alla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica, presentano una maggiore preva-

lenza di malattie croniche e un maggiore accesso a trattamenti farmacologici rispetto ai pazienti non contattati.

Durante la prima ondata (marzo-maggio 2020) i decessi tra gli anziani fragili contattati dai medici sono stati 905, nel gruppo dei non contattati i morti sono stati invece 3.450. Se poi si analizzano i decessi che in cartella clinica riportano come prima causa di morte l'infezione da Covid, tra i contattati sono 113, tra i non contattati 887. È soprattutto questo dato a mostrare quanto le persone fragili che non hanno avuto un rapporto (pur minimo e soltanto informativo) con un medico siano state colpite in proporzioni molto più massicce dall'infezione.

► Conclusioni

Per gli autori della ricerca i risultati di questo studio "supportano la necessità di sviluppare, in caso di eventi correlati a epidemie o pandemie che producono esiti sfavorevoli sulla popolazione, modelli specifici di presa in carico basati su sistemi di stratificazione opportunamente adattati alla situazione, al fine di tutelare la salute della popolazione".



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il PDF dello studio

AGGIORNAMENTI



■ **CARDIOLOGIA**

Nuovo documento ACC sullo scompenso cardiaco

■ **FARMACI**

Correzione dell'anemia nella malattia renale cronica

■ **GERIATRIA**

Nell'anziano il calo ponderale diventa fattore di rischio

■ **NEUROLOGIA**

L'attività fisica dopo l'ictus migliora il recupero funzionale

■ **ONCOLOGIA**

Progressi nella terapia del Ca colorettales avanzato

■ **TERAPIA**

Carenza di ferro. Quando integrare

■ CARDIOLOGIA

Nuovo documento ACC sullo scompenso cardiaco

L'American College of Cardiology (ACC) ha rilasciato un *Expert Consensus Decision Pathway (ECDP)* sulla gestione dello **scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata** (Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) (Kittleson MM, et al, 2023).

Il documento delinea una struttura per la diagnosi, per prendere decisioni cliniche, per la gestione delle comorbidità e per implementare la terapia medica.

► La diagnosi

La HFpEF è definita come presenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ventricolare sinistra (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$.

La diagnosi e la sua gestione necessitano di cure multidisciplinari che coinvolgano le cure primarie, la cardiologia e gli specialisti dell'HF (Heart Failure, scompenso cardiaco). L'**invio alla Cardiologia** dovrebbe essere preso in considerazione in presenza di comorbidità come malattia coronarica/fibrillazione atriale (atrial fibrillation, AF), ricoveri per scompenso cardiaco, peptidi natriuretici elevati; è inoltre opportuno riferirsi allo specialista per la gestione delle comorbidità. L'**invio allo specialista per lo scompenso cardiaco** deve essere conside-

rato in caso di intolleranza alla terapia medica, sintomi di classe NYHA III-IV, ricovero per scompenso cardiaco, disfunzione d'organo terminale o crescente necessità di diuretici.

Sono indicati due sistemi di valutazione che possono essere usati per stimare la probabilità di HFpEF:

1. H2FPEF: valuta la presenza di ipertensione arteriosa, elevato BMI ($>30 \text{ kg/m}^2$), AF, ipertensione polmonare, anzianità (>60 anni) ed elevate pressioni di riempimento.

2. HFA-PEFF: coinvolge una valutazione preliminare dello scompenso cardiaco, ecocardiografia e punteggio del peptide natriuretico, test funzionali tra cui test diastolico da sforzo/cateterismo del cuore destro e speciali test di imaging/biopsia/genetici per identificare la causa.

Da considerare anche che:

- i peptidi natriuretici sono più bassi negli individui obesi con HFpEF, che è da sospettare in presenza di dispnea.

- le donne con HFpEF presentano peggiori dispnea e stato di salute generale, un maggiore rimodellamento concentrico all'ecocardiografia con maggiore rigidità diastolica, dimensione del ventricolo sinistro inferiori e frazione di eiezione superiore rispetto agli uomini: quindi una frazione di eiezione del 50-55% in una donna potrebbe

essere anormale.

Situazioni cliniche che possono mimare HFpEF includono: malattie renali, cirrosi e insufficienza venosa cronica. Alcune cardiopatie possono anche presentarsi come HFpEF, come la cardiomiopatia infiltrativa, la cardiomiopatia ipertrofica, l'amiloidosi, la cardiopatia valvolare o le malattie del pericardio.

► I principali punti per la gestione

- La cura dell'HFpEF si concentra prima sulla **gestione delle comorbidità**, tra cui ipertensione arteriosa (target $<130 \text{ mmHg}$), obesità, diabete, AF e apnee notturne. Gli agenti di scelta includono diuretici, inibitori del recettore dell'angiotensina-nepirilina (ARNI), bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) e antagonisti dei mineralcorticoidi (MRA).

- L'obiettivo per l'HbA1c è $<7-7.5\%$ per gli individui con carico di comorbidità inferiore o HF meno grave e $<8-8.5\%$ per HF più grave, con carico di comorbidità più elevato e negli anziani.

- Gli **inibitori SGLT2** dovrebbero essere la prima linea per l'**HFpEF diabetico** e dovrebbero essere iniziati in tutti i **pazienti con HFpEF** senza controindicazioni, una volta stabili durante il ricovero per evento indice.

- Il **monitoraggio della pressione arteriosa polmonare** con CardioMEMS riduce il rischio di ricoveri per HFpEF. Può essere più utile per le persone con ricoveri ricorrenti e coloro che sperimentano laabilità nello stato del volume.

L.T.

■ FARMACI

Correzione dell'anemia nella malattia renale cronica

In tutto il mondo, la malattia renale cronica (Mrc) colpisce una persona su 10 e di queste una su cinque soffre di anemia, condizione spesso non trattata o non trattata in modo mirato e associata a una significativa compromissione della qualità della vita e alla progressione verso esiti cardiovascolari e renali avversi.

“Nel paziente con Mrc, spiega Luca De Nicola, Professore Ordinario di Nefrologia e Direttore della Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università della Campania L. Vanvitelli di Napoli, l'anemia rappresenta una delle complicanze più frequenti, che si manifesta già nelle fasi precoci della malattia, contribuendo alla progressione del danno cardio-renale e alla ridotta qualità di vita del paziente nefropatico. In Europa circa il 10% della popolazione è affetto da Mrc e di questi uno su cinque sviluppa la complicanza anemica. L'anemia da malattia renale cronica è causata da una insufficiente produzione da parte del parenchima renale di eritropoietina, l'ormone che stimola la produzione di globuli rossi. La malattia renale cronica è silente e per tale motivo drammaticamente sottostimata; l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti è pesante sia dal punto di vista fisico sia psicologico”.

► **Disponibile in Italia una terapia efficace**

La buona notizia è che l'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) ha approvato la rimborsabilità di roxadustat per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica, indipendentemente dal fatto che siano o no dializzati, con Determina n. 97/2023 pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 25 febbraio 2023.

Roxadustat è il primo inibitore di HIF-PH; somministrato per via orale aumenta i livelli di emoglobina (Hb) attraverso un diverso meccanismo d'azione rispetto agli agenti stimolanti l'eritropoiesi (Esa) iniettabili, che vengono generalmente somministrati insieme al ferro per via endovenosa. Come inibitore di HIF-PH, roxadustat attiva la risposta naturale del corpo ai ridotti livelli di ossigeno nel sangue. Questa risposta comporta la regolazione di molteplici processi coordinati che portano alla correzione dell'anemia con una ridotta necessità di ferro per via endovenosa.

“Roxadustat agisce inibendo un enzima denominato prolil-idrossilasi (PH), che degrada il fattore che induce ipossia (HIF), spiega Francesco Locatelli, già Direttore del Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, Ospedale Manzoni di Lecco. Mediante l'inibizione reversibile di HIF-PH, roxadustat stimola una risposta

eritropoietica coordinata che include l'aumento dei livelli di eritropoietina plasmatica endogena (Epo), la regolazione delle proteine di trasporto del ferro e la riduzione dell'epcidina (una proteina di regolazione del ferro, che risulta aumentata durante l'infiammazione nella Mrc). Questo determina una migliore biodisponibilità del ferro, un incremento della produzione di emoglobina e un aumento della massa di eritrociti. Otto gli studi realizzati, ampi e di fase III, che nei loro nomi (ALPS, DOLOMITES, PYRENEES, HIMALAYAS, SIERRAS, ROCKIES, ANDES, OLYMPUS) richiamano il concetto dell'alta montagna associato alla riduzione di ossigeno e al meccanismo d'azione del farmaco”.

L'approvazione della rimborsabilità da parte di Aifa segue l'approvazione della Commissione Europea e dell'Agenzia europea per i medicinali (Ema) sulla base dei risultati di un programma di sviluppo clinico di fase 3 che comprende 8 studi clinici multicentrici e randomizzati, che hanno coinvolto 9.600 pazienti in tutto il mondo.

I risultati di questo programma supportano l'efficacia di roxadustat nel raggiungimento e nel mantenimento dei livelli target di Hb (10-12 g/dL) in pazienti con anemia sintomatica da Mrc, indipendentemente dal fatto che siano dializzati o meno o che siano stati precedentemente trattati con Esa. Il profilo di sicurezza osservato nel programma di sviluppo di roxadustat riflette le popolazioni di pazienti con anemia da Mrc studiate ed è paragonabile a quello degli Esa.

Bibliografia disponibile a richiesta

■ GERIATRIA

Nell'anziano il calo ponderale diventa fattore di rischio

■ Elisabetta Torretta

Nei soggetti anziani una perdita di peso del 5% o superiore risulta essere associata ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause, in particolare negli uomini, evidenziando l'importanza di monitorare i cambiamenti del peso in questi soggetti. È quanto emerge da uno studio pubblicato su *Jama* nel quale gli autori hanno incluso 16.523 soggetti con un'età media di 75 anni, il 55.6% dei quali erano donne. I ricercatori hanno misurato il peso corporeo e la circonferenza addominale dei partecipanti al basale e dopo 2 anni. Per entrambe le misurazioni, hanno definito stabili le variazioni entro il 5%. Si tratta di un'analisi post hoc dello studio randomizzato Aspirin in Reducing Events in the Elder, che si è svolto dal 1° marzo 2010 al 31 dicembre 2014.

Man mano che le persone invecchiano, hanno commentato gli autori, il loro peso può cambiare, ma non è ancora chiaro quanto questo sia determinante nei confronti di una condizione ottimale di salute. A differenza di precedenti studi che si erano rivolti a coorti di pazienti che già presentavano problemi di salute, questa nuova indagine si è concentrata sullo studio di soggetti sani. Negli uomini, rispetto ai soggetti con peso stabile, si è registrato un rischio maggiore per:

- mortalità per tutte le cause correlata a perdita di peso dal 5% al 10%

(HR = 1.33);

- mortalità per tutte le cause correlata a perdita di peso superiore al 10% (HR = 3.89);

- mortalità specifica per cancro correlata a perdita di peso superiore al 10% (HR = 3.49);

- mortalità specifica per CVD correlata a perdita di peso superiore al 10% (HR = 3.14);

- mortalità non specifica per cancro non CVD correlata a perdita di peso superiore al 10% (HR = 4.98).

Nelle donne, rispetto a quelle con peso stabile, c'era un rischio maggiore per:

- mortalità per tutte le cause correlata a perdita di peso dal 5% al 10% (HR = 1.26);

- mortalità specifica per cancro correlata a perdita di peso dal 5% al 10% (HR = 1.44);

- mortalità per tutte le cause correlata a perdita di peso superiore al 10% (HR = 2.14);

- mortalità specifica per cancro correlata a perdita di peso superiore al 10% (HR = 2.78);

- mortalità specifica per CVD correlata a perdita di peso superiore al 10% (HR = 1.92).

Gli autori hanno inoltre riferito che una diminuzione di oltre il 10% nella circonferenza addominale era associata a un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause negli uomini (HR = 2.14) e nelle donne (HR =

1.34); le differenze di rischio di mortalità tra i sessi potrebbero essere dovute alle caratteristiche della composizione corporea.

Negli uomini, una percentuale maggiore di massa corporea è costituita da massa muscolare e ossea, mentre nelle donne, una percentuale maggiore di massa corporea è composta da grasso, hanno spiegato gli autori. Aggiungendo che se la perdita di peso che precede la malattia cronica è prevalentemente perdita di massa muscolare e massa ossea, potrebbe spiegare le differenze osservate tra uomini e donne.

In conclusione sarebbe auspicabile che i medici di medicina generale includano la valutazione dei cambiamenti di peso dei loro pazienti, consapevoli che anche una perdita di peso minore (5%) negli anziani senza malattie potenzialmente gravi può aumentare il rischio di mortalità. Senza dimenticare l'importanza per gli anziani di aderire a uno stile di vita sano, compresa un'attività fisica regolare e una dieta equilibrata, per promuovere la salute e il benessere generale.

Questo studio non ha differenziato tra perdita di peso intenzionale e non intenzionale. Se il calo ponderale non è intenzionale, non sorprende che il fatto sia associato a una maggiore morbilità e mortalità negli anziani. Mentre al contrario sono disponibili molti studi che hanno dimostrato che la perdita di peso sana intenzionale negli anziani diminuisce il rischio di diabete, dolori articolari, ipertensione, colesterolo alto, malattie cardiache, asma, depressione, disturbi del sonno e persino alcuni tipi di cancro (mammella, utero, prostata).

• Hussain SA, et al. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e237482.

■ NEUROLOGIA

L'attività fisica dopo l'ictus migliora il recupero funzionale

■ Elisabetta Torretta

La maggior parte dei pazienti che sopravvivono a un ictus sperimenta, nel lungo termine, problemi psicologici e fisici. Circa il 40% dei sopravvissuti all'ictus ha riferito di essere fisicamente inattivo 1 anno dopo l'ictus, ma la letteratura evidenzia che essere fisicamente attivi dopo l'evento può favorire una migliore capacità funzionale e recupero dall'ictus.

Gli studi longitudinali sono fondamentali per determinare i fattori clinici associati all'attività fisica dopo l'ictus perché questi indicano come dovrebbero essere proposti gli interventi precoci per affrontare la partecipazione all'attività fisica. Alcuni studi longitudinali su piccoli campioni hanno mostrato che i pazienti con ictus erano inizialmente fisicamente attivi durante la riabili-

tazione, ma tendevano a essere inattivi dopo la dimissione.

Pertanto, è di interesse clinico esplorare l'andamento dell'attività fisica nel tempo sia per determinarne l'eterogeneità a lungo termine sia per valutare la sua associazione con il recupero funzionale.

Questo consentirebbe l'identificazione di un potenziale punto di declino fisico e consentire interventi calibrati sul paziente di intensità e durata adeguate per migliorare i risultati funzionali dopo un ictus. Un recente studio di coorte pubblicato su JAMA Network Open gli autori hanno voluto valutare il livello di attività fisica nei primi 6 mesi dopo l'ictus in individui con modelli di attività fisica paragonabili nel tempo, indagando l'associazione tra andamento di attività fisica e recupero funzionale a 6 mesi dall'ictus.

I dati provengono dall'Efficacy of Fluoxetine—a Randomized Controlled Trial in Stroke, che è stato condotto in 35 centri di riabilitazione in tutta la Svezia da ottobre 2014 a giugno 2019. I partecipanti adulti sono stati reclutati tra 2 e 15 giorni dopo l'insorgenza dell'ictus e seguiti per 6 mesi. L'attività fisica è stata valutata a 1 settimana, 1 mese, 3 mesi e 6 mesi, valutando diversi fattori associati all'andamento dell'attività fisica. Gli outcome era-

no l'attività fisica nel tempo e, come obiettivo secondario, il recupero funzionale a 6 mesi dopo l'ictus, valutato utilizzando la Scala Rankin modificata.

Dei 1367 partecipanti inclusi (età mediana 72 anni; 62% maschi), sono stati identificati 2 distinti gruppi di attività fisica: in aumento (53%) e in diminuzione (47%). Il primo gruppo ha dimostrato un aumento significativo del livello di attività fisica (differenza media 0.27; $p < .001$) e l'ha sostenuto con intensità leggera dalla settimana 1 a 6 mesi, mentre il gruppo in diminuzione ha mostrato un calo dell'attività fisica e alla fine è risultato inattivo (differenza media -0.26; $p < .001$). I partecipanti di sesso maschile con funzionalità cognitiva normale avevano maggiori probabilità di essere inclusi nel gruppo in aumento, indipendentemente dalla gravità dell'ictus.

L'aumento dell'attività fisica e il suo mantenimento sono stati associati a un esito funzionale buono a 6 mesi (OR aggiustato 2.54; $p < .001$).

I risultati di questo studio evidenziano quindi che l'aumento dell'attività fisica risulta un elemento associato a un buon recupero funzionale 6 mesi dopo l'ictus. Inoltre gli interventi mirati a quei soggetti nei quali si verifica una diminuzione dell'attività fisica nella fase subacuta dell'ictus possono svolgere un ruolo importante ai fini dei risultati di un miglioramento funzionale e un recupero delle capacità fisiche dopo l'evento.

• *Buvarp D, et al. Physical Activity Trajectories and Functional Recovery After Acute Stroke Among Adults in Sweden. JAMA Network Open. 2023; 6: e2310919.*



ONCOLOGIA

Progressi nella terapia del Ca coloretale avanzato

A volte si assiste a piccoli ma significativi progressi nella cura delle forme tumorali più gravi, andando ad ottenere dei risultati incoraggianti in situazioni ritenute diffusamente molto complesse. È questo il caso dello studio MOUNTAINEER, che ha valutato l'attività di tucatinib più trastuzumab in pazienti con carcinoma coloretale refrattario alla chemioterapia, HER2-positivo, RAS wild-type non resecabile o metastatico, fornendo dati di spiccato interesse.

► Lo studio

Il trial, in aperto, di fase 2, ha arruolato pazienti di età pari o superiore a 18 anni con carcinoma coloretale in 34

centri in cinque paesi (Belgio, Francia, Italia, Spagna e Stati Uniti). Inizialmente è stato progettato come uno studio di coorte singolo, ma è stato poi ampliato a seguito di un'analisi ad interim per includere più pazienti. Nella prima fase, ai pazienti è stato somministrato tucatinib (300 mg per via orale due volte al giorno) più trastuzumab per via endovenosa (8 mg/kg come dose di carico iniziale, quindi 6 mg/kg ogni 21 giorni; coorte A) per la durata del trattamento (fino alla progressione); dopo l'espansione dello studio i pazienti sono stati assegnati in modo casuale e stratificati per localizzazione del tumore primario, a ricevere tucatinib più trastuzumab (coorte B) o tucatinib in monoterapia (coorte C).

Tra l'8 agosto 2017 e il 22 settembre 2021 sono stati arruolati 117 pazienti (45 nella coorte A, 41 nella coorte B e 31 nella coorte C). Nel set di analisi completo, l'età mediana era di 56 anni, 66 (58%) erano maschi, 48 (42%) erano femmine, 88 (77%) erano bianchi e 6 (5%) erano neri o afroamericani.

► I risultati

Al momento del cutoff dei dati (28 marzo 2022), in 84 pazienti delle coorti A e B nel set completo di analisi, il tasso di risposta obiettiva era del 38.1% (95% CI 27.7-49.3), con 3 pazienti che hanno avuto una risposta completa e 29 con una risposta parziale (tabella 1).

Gli autori concludono quindi che la combinazione di tucatinib più trastuzumab ha mostrato un'attività antitumorale clinicamente significativa e una tollerabilità favorevole. Questo trattamento è il primo regime anti-HER2 approvato dalla Food and Drug Administration statunitense per il carcinoma coloretale metastatico e rappresenta una nuova importante opzione terapeutica per la forma HER2-positiva refrattaria alla chemioterapia. Il follow-up verrà approfondito ulteriormente nello studio MOUNTAINEER-03, ora in corso, di fase 3, che confronterà la combinazione tucatinib, trastuzumab e FOLFOX6 modificata con il trattamento standard in pazienti naive al trattamento con Ca coloretale HER2-positivo metastatico.

• Strickler JH, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; 24: 496-508.

TABELLA 1

Risposta al trattamento in pazienti trattati con tucatinib più trastuzumab

	Tucatinib più trastuzumab (coorti A e B; n=84)
Tasso di risposta obiettiva confermata (95% CI)	38.1% (27.7 - 49.3)
Risposta completa*	3 (4%)
Risposta parziale*	29 (35%)
Malattia stabile* ^o	28 (33%)
Malattia progressiva*	22 (26%)
Non disponibile ^{oo}	2 (2%)
Tasso di controllo della malattia (post hoc) [^]	60 (71%)
Durata media della risposta (mesi)	12.4 (8.3 - 25.5)

I dati sono n (%) se non diversamente specificato. Le percentuali potrebbero non totalizzare 100 a causa degli arrotondamenti. *Migliore risposta complessiva. ^oInclude malattia stabile, risposta non completa o malattia non progressiva. ^{oo}Include i pazienti senza valutazione post-basale della risposta e pazienti le cui valutazioni della malattia non sono valutabili. [^]Definito come la somma della risposta completa, della risposta parziale e della malattia stabile.

■ **TERAPIA**

Carenza di ferro Quando integrare

In occasione della presentazione, da parte di **Ibsa Farmaceutici**, di una nuova formulazione di ferro in **film orodispersibile**, nata con l'obiettivo di facilitare l'assunzione degli integratori e un rapido assorbimento dell'ingrediente attivo, abbiamo incontrato **Cesare Liberali**, medico di Medicina generale a Gaggiano, in provincia di Milano, al quale abbiamo rivolto alcune domande legate alle più comuni situazioni di carenza di ferro e al ruolo della supplementazione.

Dr. Liberali, qual è il paziente che, nella sua esperienza, ha maggiore necessità di supplementazione di ferro?

Gli **anziani** sono sicuramente tra coloro a maggior rischio di carenza di diversi micronutrienti, sia per una questione di età, ma anche per il fatto che la maggior parte è in **terapia cronica per differenti patologie**. I pazienti cronici, infatti, assumendo farmaci per lunghi periodi, se non addirittura anni, e facendo frequente uso di inibitori di pompa protonica e gastroprotettori, hanno maggiore difficoltà nell'assorbimento dell'acido folico, del ferro e dei nutrienti in generale e necessitano, di conseguenza, di una supplementazione, anche se non si riscontra una vera e propria anemia dalle analisi del sangue. La carenza di vitamine, minerali e altri nutrienti negli anziani è dovuta anche al fatto che sono spesso da soli e hanno difficoltà, per esempio, a fare

pasti bilanciati e completi, che contengano tutti gli elementi e micronutrienti di cui l'organismo ha necessità. Da qui, derivano spesso sintomi come la stanchezza, dovuta proprio a una carenza di ferro o altre vitamine. Altra categoria soggetta a carenza di ferro è quella della **donna in età fertile**. Per le donne in questo periodo della vita si tratta di una condizione molto comune, che va comunque accertata con le analisi specifiche per indagare se si tratta solo di una carenza o di vera anemia sideropenica e agire quindi con la supplementazione.

Anche l'alimentazione gioca un ruolo importante. Infatti, diete particolarmente restrittive o "fai da te", in cui i pazienti eliminano alcuni specifici nutrienti, pensiamo ai **vegani o ai vegetariani**, sono spesso causa della carenza di ferro o acido folico.

Quali sono le principali cause della carenza di ferro in un paziente anziano?

Da un lato, può derivare da un'**anemia da patologia cronica**, causata dall'infiammazione dell'organismo come conseguenza delle diverse patologie da cui è affetto il paziente. Dall'altro, da un'**anemia carenziale** dovuta a mancata assunzione, come dicevamo prima, per un'alimentazione molto spesso non adeguata o da perdita, spesso legata a un sanguinamento occulto. In questi casi, si inizia immediatamente con l'integrazione nutrizio-

nale e, contemporaneamente, si indaga la causa del sanguinamento perché potrebbe sottendere altre patologie, come, per esempio, una neoplasia del colon-retto. Quindi quando abbiamo una carenza di ferro e sospettiamo una perdita di questo nutriente dobbiamo **sempre indagare la causa**, soprattutto nel maschio e nella donna post menopausa. Se infatti nella donna in età fertile la perdita di ferro è giustificata dal flusso mestruale, una volta giunta la menopausa i livelli di ferro dovrebbero risalire e se questo non succede è necessario agire come prima cosa con l'integrazione, ma anche indagare quali altre cause possono determinare la carenza.

Ci sono farmaci che possono contrastare l'assorbimento del ferro?

Sicuramente gli **inibitori di pompa protonica**. Sono trattamenti che vengono usati in diverse situazioni, per pazienti di tutte le età e in modo spesso prolungato, principalmente per proteggere la mucosa gastrica e curare gastriti da reflusso causato da stress, cattive abitudini alimentari e per i pazienti che prendono la cardioaspirina o gli anticoagulanti. In questa ultima categoria di persone, i fattori che causano la carenza di ferro sono principalmente due: l'aumento del rischio di sanguinamento e il ridotto assorbimento dato dall'inibitore di pompa protonica. In questi casi, la supplementazione di ferro è quindi molto importante e avere un prodotto che sia di facile assunzione, è sicuramente un vantaggio per le persone con difficoltà gastriche causate dalle terapie a cui sono sottoposte, favorendo l'**aderenza alla terapia** e migliorando la compliance del paziente.



Terapie digitali

La rivoluzione in ambulatorio

Il Mmg avrà a disposizione un numero sempre crescente di strumenti che potranno affiancarlo nella propria attività, aiutandolo nelle diagnosi, orientandolo verso i migliori trattamenti e supportandolo nel seguire i propri pazienti da remoto

Nicola Miglino

Sono una realtà in molti paesi come **Stati Uniti, Giappone, Francia, Regno Unito**, ma in Italia sono per lo più sconosciute o comunque relegate nell'ambito di un ristretto ambito di esperti. Parliamo delle cosiddette **terapie digitali**, destinate ad aprire una **nuova era della medicina**, nella quale gli interventi terapeutici per molte patologie sono guidati da **software** basati su evidenze scientifiche frutto di sperimentazioni cliniche rigorose che, rendendo possibili percorsi di cura basati su **interventi cognitivo-comportamentali** personalizzati, migliorano gli esiti clinici relativi a un ampio spettro di patologie: dal diabete, all'asma o all'ipertensione, dalle malattie mentali alle dipendenze, fino alla possibilità di incidere in modo determinante anche nei percorsi riabilitativi.



Eugenio Santoro, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri Irccs, Milano

A disegnarci gli scenari, **Eugenio Santoro**, responsabile del Laboratorio di Informatica medica all'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri Irccs di Milano, tra i maggiori esperti italiani in materia e membro del Comitato tecnico scientifico del nuovo Gruppo interparlamentare sanità digitale e terapie digitali (vedi box pag. 29).



Dr. Santoro, ci spiega, innanzitutto, cosa si intende con la definizione di terapie digitali?

“Note anche con il nome di *Digital therapeutics* o *DTx*, nella contrazione in inglese, sono quelle tecnologie che, per definizione, “offrono interventi terapeutici guidati da programmi software di alta qualità, basati su evidenza scientifica ottenuta attraverso sperimentazione clinica metodologicamente rigorosa e confermatrice, per prevenire, gestire o trattare un ampio spettro di condizioni fisiche, mentali e comportamentali”. Sono basati su software. Si tratta di veri e propri **interventi curativi**, capaci cioè di agire su esiti clinici migliorandoli, **al pari di un trattamento farmacologico**. La loro efficacia è basata sui risultati di sperimentazioni cliniche randomizzate, la stessa metodologia usata per studiare i farmaci”.



Come funzionano?

“Il trattamento delle terapie digitali si basa sulla codifica digitale di programmi personalizzati che agiscono sugli stili di vita, a cominciare da alimentazione ed esercizio fisico, o sull'applicazione, sempre digitale, di terapie cognitivo-comportamentali condivise nel

modo della psico-terapia. In questo senso possiamo dire che **il software è il principio attivo**. Una delle caratteristiche fondamentali delle terapie digitali è la capacità di coinvolgere il paziente, spesso usando quelle componenti ludiche che i farmaci tradizionali non hanno ”.



Quali sono i vantaggi delle terapie digitali?

“ Oltre ad avere effetti curativi, laddove dimostrati attraverso le sperimentazioni cliniche randomizzate, le terapie digitali offrono altri vantaggi. Per esempio, consentono ai medici di **raccolgere da remoto i dati** dei pazienti in tempo reale, rendendo più efficienti le successive visite ambulatoriali. Inoltre, i **progressi del paziente e l'aderenza al trattamento** farmacologico possono essere misurati in modo più accurato rispetto ai farmaci ”.



Quali strumenti sono impiegati per sviluppare le terapie digitali? Per quali patologie sono usate?

“ La lista delle aree mediche in cui all'estero sono disponibili terapie digitali è lunga e comprende le malattie croniche, come diabete e ipertensione, le malattie mentali, come ansia e depressione, la riabilitazione, la qualità del sonno e le dipendenze, da fumo o da altre sostanze. Una nostra revisione sistematica, condotta su ClinicalTrials.gov, ha stimato in oltre 34% le terapie digitali studiate nel campo della **salute mentale**, nel 19% quelle studiate nell'area delle **malattie croniche** e nel 13% quelle relative alla lotta alle **dipendenze**. La stessa revisione sistematica ci ha permesso di sostenere che esse possono assumere la forma di **app**, per il 42%, **videogiochi**, per il 9, sistemi **web-based**, per il 26 e sistemi di realtà aumentata o **realtà virtuale**, per il 5%. Dal punto di vista regolatorio rientrano tra i dispositivi medici, sebbene alcune caratteristiche li differenzino da questi ”.



Ci fa alcuni esempi di applicazione clinica?

“ La prima terapia digitale risale al 2009 ed è stata sperimentata nel campo del trattamento della depressione. **Deprexis**, questo il suo nome, è una piattaforma digitale che offre un intervento cogniti-

vo-comportamentale che si è dimostrato efficace nel trattamento di questa condizione. Oggi è usato negli ospedali in Germania, paese nel quale è stato sviluppato, e in Svizzera, dove è rimborsato dalle assicurazioni.

La Food and drug administration ha poi approvato **ReSET**, un'app che offre una terapia cognitivo-comportamentale per curare chi soffre di problemi di dipendenza e abuso di oppiacei, **BlueStar Diabetes**, app per la gestione dei pazienti diabetici grazie alla quale, agendo su esercizio fisico e alimentazione, i pazienti vedono ridursi l'emoglobina glicata in maniera significativa rispetto ai corrispondenti controlli, programmi online come quelli di **Omada health** per aiutare a perdere peso diminuendo il rischio cardiaco e, di recente, **Endeavor**, il primo videogioco a scopo terapeutico, ideato per bambini affetti da sindrome da deficit di attenzione e iperattività.

È lungo l'elenco, fino ad arrivare alle due app approvate dall'Ente regolatorio tedesco riguardanti la gestione dell'acufene e la cura dei disturbi d'ansia. La prima, **Kalmeda**, tratta l'acufene attraverso una terapia cognitivo-comportamentale personalizzata costruita sulla base dei disturbi segnalati dal paziente. La seconda, **Velibra**, indicata per pazienti maggiormente con sintomi di disturbo d'ansia generalizzato, disturbo di panico o disturbo d'ansia sociale, genera un dialogo con il paziente sulla base delle risposte che egli fornisce a una serie di domande che sceglie in funzione del suo stato d'animo e sulla base della terapia cognitivo-comportamentale implementata dal sistema.

Diverse sono poi le terapie digitali per smettere di fumare, le quali, implementando programmi nazionali e internazionali per la cessazione da fumo e fornendo stimoli motivazionali e supporto alla pianificazione, si sono dimostrate efficaci e di conseguenza autorizzate al commercio, insieme al programma terapeutico sperimentato, dai principali Enti Regolatori ”.



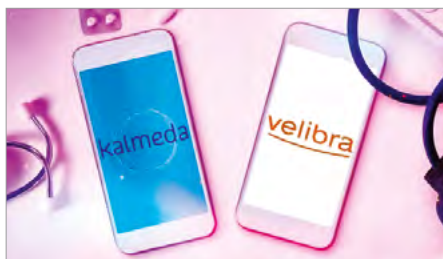
Esiste un iter di sperimentazione anche per le terapie digitali?

“ Le terapie digitali, in analogia con quelle farmacologiche, sono sottoposte a regolamentazione da parte di **Fda ed Ema** prima della loro messa in commercio, al fine di misurarne il profilo di sicurezza, l'efficacia clinica rispetto al trattamento standard e gli eventuali eventi avversi o collaterali. La metodologia impiegata per sviluppare e studiare

ALCUNI ESEMPI DI TERAPIE DIGITALI DISPONIBILI IN EUROPA E USA

Di seguito, alcune terapie digitali già in uso in altri Paesi e approvate dai rispettivi enti regolatori

Germania



Kalmeda: app per la gestione dell'acufene.
Velibra: app indicata per pazienti maggiorenni con sintomi di disturbo d'ansia.

Germania e Svizzera



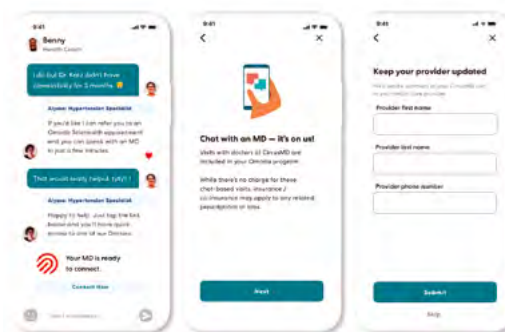
Deprexis: prima terapia digitale risalente al 2009, sperimentata nel campo del trattamento della depressione. Si tratta di una piattaforma digitale che offre un intervento cognitivo-comportamentale.

Usa



ReSET: app che offre una terapia cognitivo-comportamentale per curare chi soffre di problemi di dipendenza e abuso di oppiacei.

BlueStar Diabetes: app per la gestione dei pazienti diabetici.



Omada health: programmi online per aiutare a perdere peso.



Endeavor: videogioco a scopo terapeutico, ideato per bambini con sindrome da deficit di attenzione e iperattività.

una terapia digitale è del tutto sovrapponibile a quella usata per i farmaci e include la conduzione di **sperimentazioni cliniche controllate randomizzate** per misurare la loro efficacia rispetto al trattamento standard su esiti di salute misurabili e l'uso della Evidence based medicine e della Health technology assessment ”.

A che punto siamo con le terapie digitali in Italia e nel resto del mondo?

“ Negli USA, nel Regno Unito, in Giappone, le terapie digitali sono presenti da diversi anni. Qui possono essere prescritte dai medici e rimborsate dal-

le assicurazioni o dal Sistema sanitario nazionale. Nel **Regno Unito**, il Nice, sulla base di significativi risultati clinici ed economici, ha suggerito una specifica terapia digitale come trattamento di prima scelta per la gestione dei disturbi del sonno. In **Germania**, nel 2020 è entrata in vigore una legge che favorisce la prescrivibilità e la rimborsabilità di strumenti digitali, tra cui diverse terapie digitali, che siano stati sufficientemente studiati dal punto di vista scientifico. In **Francia** è in discussione una legge simile.

In **Italia**, purtroppo, le cose non procedono come nel resto del mondo. Scarsa cultura da parte dei medici verso le nuove tecnologie, insufficiente co-

noscenza da parte di startup e sviluppatori verso il metodo scientifico che porta alla validazione clinica e alla dimostrazione dell'efficacia clinica degli strumenti che realizzano, ma soprattutto una carenza di regolamentazione del fenomeno delle terapie digitali, cui il nuovo Gruppo interparlamentare sanità digitale e terapie digitali cercherà di dare risposte, frenano il loro sviluppo e la loro diffusione ”.



Telemedicina, intelligenza artificiale, terapie digitali e robotica: come se lo immagina il futuro della medicina generale alla luce di questa rivoluzione tecnologica imminente?

“ Il medico di Medicina generale vedrà modificato il proprio modo di lavorare. Avrà a disposizione un numero sempre crescente di strumenti che potran-

no affiancarlo nella propria attività: aiutandolo nelle **diagnosi**, orientandolo verso i migliori **trattamenti**, supportandolo nel seguire i propri pazienti da remoto con strumenti di monitoraggio e app, nell'identificare quelli meno aderenti alle terapie, nell'estrarre dai sistemi di **cartelle cliniche** le informazioni e i dati più importanti e le sintesi delle storie cliniche. Potrà, inoltre, creare note e **referti** più facilmente comprensibili da parte dei pazienti, e prescrivere interventi digitali che possano essere usati in chiave curativa o preventiva. Tali strumenti agevoleranno anche il consulto con gli **specialisti**, gli ospedali, i laboratori di analisi e le case di comunità, potendo contare su dati che nascono e permangono nella loro natura digitale. Tutto ciò potrà però davvero aiutare il medico se sarà messo nelle condizioni di usare la nuova tecnologia, fornendogli conoscenze, competenze, infrastrutture, assistenza ”.

TERAPIE DIGITALI, L'ITALIA SI MUOVE: NASCE INTERGRUPPO PARLAMENTARE

Sul fronte delle terapie digitali, l'Italia segna il passo. Forse, però, qualcosa comincia a muoversi sul serio, considerata la nascita, a inizio maggio scorso, dell'Intergruppo parlamentare sanità digitale e terapie digitali, presentato a Roma dal ministro della Salute **Orazio Schillaci**.

“La sanità digitale - ha detto Schillaci - è fondamentale per la piena realizzazione della medicina del terzo millennio che vede la centralità della telemedicina, della digitalizzazione dei dati fino alle sfide più ambiziose come le terapie digitali. Una sanità in cui l'innovazione e l'intelligenza artificiale diventano preziosi alleati per migliorare la prevenzione e disporre di cure personalizzate e trattamenti sempre più efficaci”.

Presidente dell'Intergruppo è **Simona Loizzo**, deputata della

Lega e medico: “Presentare il programma di lavoro dell'Intergruppo è il segno chiaro della comune volontà di Parlamento e Governo di lavorare in stretto coordinamento per rendere finalmente concreto l'ingresso della sanità italiana nell'era digitale”, ha sottolineato. “Io faremo rendendo questa materia una delle priorità della XIX Legislatura, orientando anzitutto le prossime scelte politiche e creando tutti i **presupposti di tipo normativo e regolatorio** che favoriscano l'affermazione delle terapie digitali, in un quadro di indispensabile sostenibilità e organica digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale”. Le direttrici intorno alle quali il lavoro dell'Intergruppo dovrà svilupparsi saranno diverse, a leggere il **documento programmatico**, a partire “dalla necessità di promuovere tutte le sinergie istituzionali che possano contribuire a definire un comune indirizzo regolatorio per le terapie digitali, oltre ad assicurare un accesso omogeneo, a livello sia nazionale che regionale, agli strumenti della sanità digitale. Di primaria importanza poi sarà l'interazione dell'Intergruppo con gli altri organismi parlamentari e istituzionali europei che sono impegnati in questi specifici ambiti”.



Simona Loizzo, presidente dell'Intergruppo parlamentare sanità digitale e terapie digitali



Il ministro della Salute, Orazio Schillaci

Prevenzione cardiovascolare: linee guida e raccomandazioni pratiche

Non solo la diagnosi e i trattamenti, ma anche la prevenzione deve essere sempre più di precisione e personalizzata. Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte in tutto il mondo occidentalizzato. E se sul versante delle cure sono stati fatti enormi progressi, la prevenzione stenta ancora ad affermarsi in tutta la sua potenzialità

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Immacolata Panettieri**², **Marco Sperandeo**³, **Vito Sollazzo**¹, **Antonio De Luca**¹

Non solo la diagnosi e i trattamenti, ma anche la prevenzione deve essere sempre più di precisione e personalizzata. Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte in tutto il mondo occidentalizzato. E se sul versante delle cure sono stati fatti enormi progressi, la prevenzione stenta ancora ad affermarsi in tutta la sua potenzialità.

► Introduzione

Le malattie cardiovascolari riconoscono un'eziologia multifattoriale, cioè più fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, abitudine al fumo di sigaretta, diabete, colesterolemia) contribuiscono contemporaneamente al loro sviluppo. I fattori di rischio sono stati identificati ed è stata dimostrata la reversibilità del rischio, pertanto la malattia cardiovascolare è oggi prevenibile.

Con lo studio di Framingham sono

stati identificati i fattori di rischio cardiovascolare, cioè quelle caratteristiche individuali (o collettive) misurabili in soggetti (o popolazioni) esenti dalle manifestazioni cliniche della malattia e che permettono di identificare gli individui (o i gruppi) che presentano un elevato rischio di andare incontro in un periodo di tempo definito a una malattia cardiovascolare. A questo studio si collega l'elaborazione delle carte del rischio cardiovascolare fatte proprie dalle linee guida sulla prevenzione della malattia cardiovascolare succedutesi nel tempo.

I fattori di rischio cardiovascolare possono essere di vario tipo: costituzionali, demografici, ambientali, psico-sociali, fisici, biochimici; sono modificabili e non modificabili; possono dare l'avvio alla placca aterosclerotica, aumentarne le dimensioni o scatenare gli eventi acuti a essa collegati. Sono distinti in maggiori e minori a seconda del loro potere predittivo probabilistico. I fattori di rischio cardiovascolare sono modificabili quando un cambiamento dello stile di vita o un adeguato trattamento possono ridurre la probabilità di ammalarsi.

È convinzione comune che tutti i fat-

tori di rischio cardiovascolare aumentino con l'avanzare dell'età, in realtà il loro aumento dipende dall'esposizione a condizioni e stile di vita non salutari, pertanto questi fattori possono mantenersi a livello favorevole nel corso degli anni e determinare un miglior controllo delle malattie cronico-degenerative che si svilupperanno in età più avanzata; esempio è l'astensione dal fumo: chi non ha mai fumato nel corso della vita, ha minore probabilità di ammalarsi.

I fattori di rischio cardiovascolare che hanno maggior potere predittivo per le malattie cardiovascolari sono l'alto livello di colesterolo non-HDL, l'ipertensione arteriosa, il diabete e l'abitudine al fumo. Esistono altri fattori che contribuiscono al rischio di malattia cardiovascolare, ma o non ancora studiati adeguatamente, perché di recente acquisizione (inquinamento), o di difficile misurazione (stress) o perché fortemente collegati a quelli descritti (obesità), perciò difficili da considerare nella costruzione delle carte del rischio.

I fattori di rischio cardiovascolare per entrambi i sessi sono l'età, la familiarità e il sesso (fattori non modificabili); il fumo, l'ipertensione

¹ Dipartimento Internistico Multidisciplinare Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo (FG)

² Dipartimento Internistico - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti" Foggia

³ Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)

arteriosa, il diabete, la dislipidemia e il sovrappeso viceversa possono essere modificati dallo stile di vita. Nelle ultime linee guida sulla prevenzione cardiovascolare aggiornate al 2021, si è estesa la prevenzione anche alla popolazione anziana (ultrasettantenni), che ha un'aspettativa di vita maggiore di dieci anni. Per il conteggio del rischio cardiovascolare individuale si usano gli "score" del rischio, delle carte che consentono di calcolare la probabilità che si possa verificare un evento cardiovascolare maggiore; un calcolatore vero e proprio che tiene conto del sesso, dell'età, dell'abitudine al fumo, dei valori di pressione e di colesterolo di ciascun paziente. In questo modo si può calcolare il rischio individuale di andare incontro a una malattia cardiaca e questo consente al medico e allo specialista di stabilire una terapia mirata e individualizzata il cui scopo è ridurre il rischio stesso. La prevenzione cardiovascolare si rivolge a soggetti non affetti da malattie cardiache e si basa principalmente sulla correzione dello stile di vita, comprendendo buone abitudini alimentari, un'adeguata attività fisica, senza dimenticare una buona igiene del sonno e la riduzione dei fattori stressanti.

► Discussione

I fattori di rischio cardiovascolare devono essere differenziati nei due sessi sottolineando che nelle donne esiste uno spartiacque naturale costituito dalla menopausa con le modificazioni ormonali note che ne conseguono. A questo si aggiunge che le donne non hanno ridotto in questi anni la loro abitudine al fumo e che sopra i 45 anni il 52% soffre di ipertensione arteriosa e che il 40% ha elevati valori di colesterolo (U.S. National Center for Health

Statistics). Il possibile ruolo di prevenzione primaria cardiovascolare di una terapia ormonale sostitutiva in donne sintomatiche in menopausa è ancora dibattuto. Se l'insorgenza più tardiva della malattia e la comparsa di sintomi diversi possono apparire come aspetti positivi, in realtà non fanno altro che rendere più complesso un percorso preventivo e terapeutico di successo. Inoltre, il cuore femminile tende a essere più suscettibile alle scariche di adrenalina causate da forti emozioni determinando, in fase acuta, la sindrome di Tako Tsubo, nome derivante da un cesto utilizzato in Giappone per la pesca, poiché il cuore, sollecitato da una forte scarica di neurotrasmettitori, assume la sua forma deformandosi e perdendo forza contrattile.

Dal punto di vista alimentare, la dieta mediterranea sembra promuovere più di ogni altra la salute del cuore, come sottolineato dallo studio PREDIMED pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2013. Dai risultati è emerso che seguire una dieta mediterranea (con olio extravergine d'oliva o frutta secca ricchi in grassi insaturi, quindi buoni) apporta un beneficio notevole, riducendo in maniera significativa l'incidenza di eventi cardiovascolari. Anche i latticini possono essere utili per la salute del cuore: uno studio pubblicato sulla rivista *Lancet* ha per esempio dimostrato che consumare più di due porzioni giornaliere di latte e latticini magri, rispetto a un consumo nullo, è associato a un rischio minore di mortalità per ogni causa, e di patologie cardiovascolari e ictus.

Da uno studio pubblicato su *Circulation* emerge il ruolo della prima colazione: gli uomini che non sono soliti consumarla, avrebbero un aumentato rischio di infarto e di ma-

lattie coronariche. Dallo studio emerge però che gli uomini che saltavano la colazione fumavano maggiormente, lavoravano a tempo pieno, spesso non erano sposati, si dedicavano meno all'attività fisica ed erano maggiori consumatori di alcol. Trascurare la colazione, pertanto, si accompagnava a fattori di rischio che possono aver giocato un ruolo come concausa degli eventi cardiaci, se non rappresentare addirittura la causa stessa che li ha determinati sottolineando così l'importanza del nostro stile di vita. Una regolare attività fisica è un aspetto importante della prevenzione primaria cardiovascolare.

In particolare, è lo svolgimento di attività di tipo aerobico - commisurata all'età e alle proprie condizioni di salute - a giocare un ruolo preventivo. Ad esempio, nel caso di individui anziani, si consiglia di effettuare una camminata a passo veloce della durata di 45 minuti per tre volte alla settimana; i più giovani, invece, possono dedicarsi ad attività più intense, come il nuoto, la corsa o la ginnastica. Ciò che conta è abituare il cuore a lavorare correttamente e con costanza, settimana dopo settimana. Meglio quindi dedicarsi a un'attività fisica quotidiana, anche una camminata veloce per un lasso di tempo relativamente breve aumentando gradualmente l'intensità del lavoro aerobico. La sedentarietà è un importante e noto fattore di rischio cardiovascolare: condurre una vita sedentaria, infatti, predispone allo sviluppo dell'aterosclerosi e quindi di eventuale malattia coronarica, mentre un regolare esercizio fisico apporta benefici paragonabili a quelli dati dalla somministrazione di un farmaco ed è consigliato a soggetti sani e non. Praticare attività aerobica (per esempio camminata veloce, corsa) promuove la forma-

zione di nitrossido di azoto, sia a livello del muscolo cardiaco che a livello sistemico, in tutto il sistema cardiocircolatorio (arterie, vene, capillari) che è un importante vasodilatatore, cioè stimola la dilatazione dei vasi sanguigni, in particolare delle arterie, favorendo un abbassamento dei valori pressori e favorendo la circolazione prevalentemente arteriosa. Una regolare attività fisica, inoltre, determina: 1) diminuzione della frequenza cardiaca a riposo, che provoca un calo del consumo di ossigeno miocardico e della pressione arteriosa sistemica; 2) aumento della gittata cardiaca; 3) aumento della forza di contrazione miocardica, quindi il cuore pompa in modo più efficace. Infine, l'esercizio fisico, oltre ad aiutare a tenere sotto controllo i valori della pressione, contribuisce a ridurre il livello di grassi nel sangue, a mantenere sotto controllo l'equilibrio metabolico e il peso corporeo. Consigliato a tutti in particolare agli ipertesi, dislipidemici e alle persone in sovrappeso. Lo stress influisce sulla salute del cuore? Lo stress ha un forte impatto sulla nostra salute fisica e mentale, soprattutto se cronico. Infatti, il nostro livello di stress influenza la pressione arteriosa e, se continuativo, porta a un suo aumento, con conseguente incremento del rischio cardiovascolare. Inoltre, inducendo tutta una serie di stimoli a livello ormonale, lo stress porta a modificazioni delle placche di colesterolo (o aterosclerotiche) nelle coronarie che possono così instabilizzarsi, andare incontro a rottura, col rischio di determinare un infarto o un altro evento ischemico. Un buon sonno è prezioso per la nostra salute psico-fisica: dormire poco o male rappresenta un importante stress per il nostro organi-

smo. Uno studio americano ha voluto valutare il rapporto tra qualità e quantità del sonno e salute del cuore e ha scoperto che un sonno di cattiva qualità così come quello di durata inferiore alle sei ore a notte aumenta il rischio cardiovascolare. Si deve porre attenzione anche all'eventuale presenza di apnee notturne ossia momenti, durante il sonno, in cui la respirazione non avviene in modo ritmico e regolare ma vede delle battute di arresto, delle pause, della durata di secondi. La presenza delle apnee non consente un sonno profondo e ristoratore e questo determina sonnolenza diurna, possibili colpi di sonno durante la giornata anche durante la guida, irritabilità e stanchezza eccessiva. L'obesità senz'altro predispone alle apnee notturne per cui il controllo del peso rimane la prima medicina.

► Conclusioni

Le linee guida riportano le indicazioni da rivolgere alle persone ad alto rischio, ma è tempo di lavorare anche su coloro che ad alto rischio non sono, per mantenere quel bene prezioso che è la salute il più a lungo possibile. Esistono piccoli suggerimenti che soprattutto i medici di Medicina Generale possono dare per contribuire a creare una cultura della salute nei propri assistiti. Alcuni semplici suggerimenti, oltre a quello ovvio di non fumare, sono: 1) ridurre la porzione di cibo consumato giornalmente è più facile che sottoporsi a "regimi alimentari" con proibizioni, spesso mal tollerate; 2) dimezzare il consumo di carne nella settimana, sostituendolo con pesce e/o legumi; 3) ridurre il peso di 1 kg è più facile che perdere 20 kg tutti in una volta, attraverso il consumo di porzioni più modeste; 3) camminare ogni giorno un

po' è più facile che andare in palestra (anche se è più piacevole, ma talvolta non possibile); 4) aumentare le porzioni di verdura e frutta (una dieta ricca di frutta e verdura può ridurre il rischio di malattia cardiovascolare) e insaporirla con meno sale e più spezie o limone.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Angelino D, Godos J et al. Fruit and vegetables consumption and health outcomes: an umbrella review of observational studies. *Int J Food Sci Nutr* 2019;70:652-657.
- Chew L, Tavitian-Exley I et al. Can a multi-level intervention approach, combining behavioural disciplines, novel technology and incentives increase physical activity at population-level? *BMC Public Health* 2021;21:120.
- Korhonen MJ, Pentti J et al. Lifestyle changes in relation to initiation of antihypertensive and lipid-lowering medication: a cohort study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014168.
- Mach F, Baigent C et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur H J* 2020;41:111-188.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439-2454.
- SCORE2-OP working and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455-2467.
- Visseren FLJ, Mach F et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
- Zhang J, Hayden K et al. Association of red and processed meat consumption with cardiovascular morbidity and mortality in participants with and without obesity: a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021;40:3643-3668.
- Zhang W, Ahmad MI et al. The role of traditional risk factors in explaining the social disparities in cardiovascular death: the national health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Am J Prev Cardiol* 2020;4:100094.

Inquadramento della Mrc: l'identikit del paziente con malattia renale

La malattia renale cronica colpisce, a livello mondiale, circa 1 persona su 10 e rappresenta l'ottava causa di anni persi per mortalità. La diagnosi precoce e una conseguente appropriata terapia consentono di rallentare o evitare la sua evoluzione agli stadi terminali. Cosa controllare? Quando è opportuno (o non è opportuno) inviare il paziente al nefrologo? Ecco le indicazioni più aggiornate

Giuseppe Quintaliani

Membro gruppo Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN)

La malattia renale cronica (Mrc) è una patologia ad andamento progressivo, definita come "una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di 3 mesi". Colpisce, a livello mondiale, circa il 10% della popolazione e rappresenta l'ottava causa di anni persi per mortalità.

In Italia presenta una prevalenza del 5-6%; negli stadi 3-5 (che possiamo definire come insufficienza renale: IRC) di circa il 3%¹.

Le stime indicano che la diagnosi di Mrc è generalmente effettuata per non oltre il 20-25% dei casi^{2,3}. Ciò comporta una malattia velocemente ingravescente che procede fino a dialisi o morte. Anche se tentativi di sensibilizzare alla diagnosi hanno portato ad ottimi risultati⁴.

Ogni anno circa 10.000 persone entrano in dialisi, mentre circa 45.000 pazienti sono sottoposti a dialisi.

Il costo per il trattamento "conservativo" non dialitico risulta di circa 8.000 euro annui per paziente mentre il costo della dialisi è assai più elevato (CENSIS: circa 50.000 Euro annui a paziente HD).

La Mrc si configura dunque come

patologia sociale notevolmente impattante sulla spesa sanitaria, sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia, soprattutto negli stadi avanzati che richiedono terapia sostitutiva (dialisi e/o trapianto d'organo).

Considerata l'elevata morbilità e mortalità della malattia, la Mrc rappresenta un problema di interesse multidisciplinare, che coinvolge i medici di medicina generale e numerose categorie di specialisti, in aggiunta ai medici nefrologi (cardiologi diabetologi etc).

Appare quindi quanto mai opportuno sottolineare alcuni aspetti peculiari della diagnosi della Mrc.

► La diagnosi corretta di malattia renale cronica

La diagnosi di Mrc ha un costo molto basso, ma ad essere articolata è la fase di definizione. Infatti, la diagnosi principale viene effettuata tramite il dosaggio della creatinina di cui, tuttavia, non esiste un valore soglia. In altre parole, non esiste un valore normale entro soglia, come per il colesterolo, l'Hb, Hb1Ac, etc.

La creatinina infatti deve essere

utilizzata per calcolare o stimare la clearance o filtrato glomerulare (FG) al fine di accertare la funzionalità renale e mai dovrebbe essere usata da sola a tale scopo.

La stima del FG avviene tramite adeguate formule (eVFG). La formula più aggiornata per il calcolo della funzionalità renale, è la EPI-CKD, che presuppone l'utilizzo di di creatinemia (dosata, ed è un fattore importante, con metodi standardizzati), età, sesso e razza del paziente⁵.

Poiché la creatinina deriva dai muscoli, quando si stima la funzione renale è fondamentale tenere conto della massa muscolare, in quanto la differenza tra due soggetti con stessa età e creatinina, ma stazza diversa, potrebbe essere veramente notevole. Per questo motivo una persona con elevata attività fisica potrebbe avere una creatinina alta e quindi una stima della funzione renale bassa, mentre un soggetto defedato, magari anziano con massa muscolare bassa, potrebbe avere una creatinemia bassa con stima della funzione alta.

In questi casi una valutazione ac-

curata e soprattutto individualizzata prevederebbe il calcolo della **clearance della creatina** tramite raccolta urine delle 24 ore. Tuttavia questo non sempre è possibile, per perdite, inaccuratezza su tempi e modalità, per difficoltà del/della paziente ad eseguire correttamente la raccolta. In questo caso è fondamentale dare istruzioni precise al paziente⁶. In base al risultato si ottiene la valutazione della **classe di appartenenza di Mrc** in termini di gravità (esistono 6 classi di gravità di Mrc, G1-G5, con la classe G3 divisa in A e B) (figura 1). Per un corretto inquadramento diagnostico deve seguire necessariamente la valutazione della **proteinuria**, per cui le Linee Guida consigliano di riferirsi all'ACR/

RAC (rapporto albumina/creatinina urinarie sul singolo campione urinario della mattina) espresso in mg/g, dal costo irrisorio e che non necessita della raccolta delle urine 24 ore ma solo della urina del mattino, in pratica come un semplice esame urine standard⁷. Tale rapporto permette di stadiare la Mrc, secondo le Linee Guida internazionali, in 3 classi (A1-A3, colonne) (figura 1) ed è di fondamentale importanza in quanto la proteinuria è in relazione sia al rischio di progressione della Mrc sia di malattia cardiovascolare. Per facilitare il compito di valutare adeguatamente la funzione renale la Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha implementato nel proprio sito un calcolatore in grado di valutare il eVFG, la CICr, il rischio da

proteinuria e la classe⁸. La corretta definizione di Mrc deve anche tenere conto della riduzione fisiologica di 1 ml/min/anno dopo i 25 anni circa di età⁹. Ne deriva quindi che un soggetto di 75 anni avrà fisiologicamente una riduzione di FG.

► **Quando inviare al nefrologo?**

Solitamente non è necessario inviare al nefrologo persone anziane (età >70 anni) con la sola riduzione del VFG (<80 mL/min) e senza altre anomalie urinarie o alterazioni morfologiche/strutturali dei reni, o altri fattori di rischio. Questi soggetti non hanno necessariamente una Mrc; in questi casi la riduzione del FG può riflettere il declino della funzione renale legato all'età e/o al-

FIGURA 1

KDIGO 2012: prognosi di CKD in base a GFR e albuminuria

				Categorie con albuminuria persistente			
				Descrizione e range			
				A1 Da normale a lievemente aumentata	A2 Moderatamente aumentata	A3 Gravemente aumentata	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
Stadio	Categorie di GFR (ml/min/1.73 m ²) Descrizione e range	G1	Normale o alto	≥90			
		G2	Lievemente ridotto	60-89			
		G3a	Da lievemente a moderatamente ridotto	45-59			
		G3b	Da moderatamente a gravemente ridotto	30-44			
		G4	Gravemente ridotto	15-29			
		G5	Insufficienza renale	<15			

Mrc: Malattia Renale Cronica; IRC: Insufficienza Renale Cronica; GFR: Tasso di filtrazione glomerulare KDIGO. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 5-14

la diminuzione della massa muscolare. Si deve solo tenerne conto soprattutto nella prescrizione di farmaci per non creare sovradosaggi ed effetti tossici.

Sarà necessario seguirli nel tempo e valutare tempestivamente segni di progressione accelerata o presenza di comorbidità.

Viceversa **le caratteristiche dei pazienti da inviare al nefrologo** sono illustrate in *tabella 1*.¹⁰

Potrebbe anche essere necessario chiedere una consulenza nefrologica in caso di anomalie persistenti dei livelli di elettroliti sierici.

In caso di invio al nefrologo sarebbe opportuno che il paziente abbia effettuato i seguenti esami:

- emocromo, urea, creatinina, uricemia, sodio, potassio, calcemia, fosforemia, glicemia, colesterolo, trigliceridi, es. urine, PTH; HB1Ac nei diabetici
- ACR/RAC sul campione di urine del mattino soprattutto se siano soggetti diabetici e/o con malattie cardiovascolari
- elenco dei farmaci che il paziente assume abitualmente e breve storia clinica
- ecografia renale, se disponibile.

Le attuali evidenze scientifiche, le linee guida e la letteratura scientifica non raccomandano uno screening della Mrc per l'intera popolazione, bensì lo impongono in alcune categorie di pazienti, come gli anziani (sopra i 65 anni), diabetici (dove diventa ancor più impellente la valutazione della ACR/RAC), cardiopatici, pazienti fragili affetti da patologie croniche o da malattie autoimmuni e i parenti di pazienti affetti a loro volta da Mrc, soprattutto se in dialisi. Negli altri soggetti si consiglia la "detection", ossia aggiungere la creatininemia (con calcolo del FG) e la albuminuria ad esami previsti per altri motivi.

TABELLA 1

Caratteristiche dei pazienti da inviare al nefrologo¹⁰

- Pazienti con primo riscontro di eVFG <30 ml/min
- Pazienti con eVFG 30-60 mL/min e almeno una delle seguenti condizioni:
 - diabete mellito
 - progressivo peggioramento della funzionalità renale in tempi brevi (riduzione del eVFG >15% in 3 mesi)
 - età <70 aa
- Pazienti con anomalie urinarie persistenti (es. proteinuria isolata o associata a microematuria) e diabetici con microalbuminuria.
- Pazienti con alterazioni all'imaging renale (in particolare per pazienti con diabete, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari e/o con quadro rapidamente evolutivo delle alterazioni funzionali).
- Anomalie persistenti dei livelli di elettroliti sierici

eVFG: calcolo del filtrato glomerulare

Documento di indirizzo per la malattia renale cronica-Ministero della Salute

Siccome, come abbiamo visto, la diagnosi di Mrc viene definita come "una condizione di alterata funzione renale *che persiste per più di 3 mesi*", ne risulta che, se si riscontra una riduzione del FG, la valutazione deve essere ripetuta almeno dopo 3 mesi dalla prima.

In conclusione possiamo dire che una corretta valutazione ed individuazione della Mrc sia piuttosto

economica e anche relativamente agevole se si usano correttamente le indicazioni che abbiamo cercato di illustrare. In un momento in cui la sanità soffre di una crisi di sistema oltre che finanziaria una corretta e precoce individuazione della Mrc comporta dei risvolti significativi sulla vita dei pazienti e di coloro a loro vicini, ma anche economici e sociali.

BIBLIOGRAFIA

1. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al, on behalf of the ANMCO-SIN Research Group, Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 806-814.
2. Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al: Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 444-53.
3. Gentile G, Postorino M, Mooring RD, et al: Estimated GFR reporting is not sufficient to allow detection of chronic kidney disease in an Italian regional hospital. *BMC Nephrol*. 2009 Sep 1;10:24.
4. Pesce F, Pasculli D, Pasculli G, et al: "The Disease Awareness Innovation Network" for chronic kidney disease identification in general practice. *J Nephrol* 2022; 35: 2057-65.
5. NICE Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline [NG203]: 25 August 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
6. Opuscolo raccomandazioni raccolta Urine urly.it/3v36
7. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3: 5-14.
8. <https://sinitaly.org/funzione-renale/>
9. Alfano G, Fontana F, Mori G, et al. The definition of chronic kidney disease in a context of aging population. *G Ital Nefrol* 2020; 37: 2020-vol4.
10. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244

Terapie cellulari (Car-T) in oncoematologia, quali prospettive?

I Car-T hanno rappresentato una vera e propria rivoluzione scientifica e clinica per la terapia di alcune neoplasie ematologiche. Tra luci e ombre, successi e criticità, si tratta di una tecnologia in grande sviluppo, promettente e con ancora ampi margini di conoscenza e di miglioramento

Livia Tonti

I linfociti T ingegnerizzati con sistemi recettore-antigene chimerici (Chimeric antigen receptor-T, Car-T) hanno rappresentato una vera e propria rivoluzione scientifica e clinica, cambiando il paradigma di trattamento di diverse patologie linfoproliferative a cellule B e offrendo una potenziale cura per pazienti recidivati/refrattari.

Questo tema è stato approfonditamente trattato nell'ambito di una seduta scientifica dal titolo "Terapie cellulari (Car-T) in oncoematologia e nei tumori solidi" tenutasi all'Accademia di Medicina di Torino. Tra i relatori il prof. **Benedetto Bruno**, Professore Ordinario di Ematologia, Direttore SC di Ematologia Universitaria dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino, che ha illustrato a M.D.Medicinae Doctor lo stato dell'arte delle conoscenze su questa tecnologia in ambito oncoematologico.

"Volendo dare una data d'inizio di questa attività clinica - spiega Bruno - possiamo individuarla a circa 11 anni fa, nell'aprile del 2012, quando è stata trattata la prima paziente, Emily Whitehead. Ai tempi era una paziente pediatrica con leucemia linfoblastica acuta che, in seguito al trattamento, sviluppò anche importanti complicanze che furono però trattate opportunamente, permettendo poi di creare la

piattaforma a tutti i protocolli clinici e prodotti commerciali che si utilizzano ancora oggi". A tutt'ora Emily è libera da cancro e, con i genitori, ha fondato l'associazione che porta il suo nome che in tutto il mondo cerca di indirizzare i pazienti alle strutture specialistiche o di offrire raccomandazioni e consigli per quella che è stata l'esperienza anche emotiva della loro famiglia.

► Dal laboratorio al paziente

I pazienti per cui può essere indicata la terapia con Car-T sono coloro che hanno già ricevuto almeno un trattamento per un linfoma o una leucemia linfoblastica o un mieloma, e hanno subito una ricaduta.

La preparazione al trattamento con Car-T prevede una parte clinica e una parte in laboratorio. I linfociti T vengono prelevati dal paziente attraverso una procedura di leucaferesi e vengono inviati a un laboratorio specializzato dove vengono modificati inserendo un costrutto all'interno del DNA che porta all'espressione di "Car", un composto recettore-antigene chimerico (Chimeric Antigen Receptor). Questi laboratori si trovano negli Stati Uniti e per questo occorrono due o tre settimane almeno prima che i linfociti siano disponibili per i pazienti ingegnerizzati.

Quando le Car-T cells vengono infuse nel paziente avviene l'ingaggio della cellula T modificata con la cellula tumo-

rale. In seguito a questo meccanismo di riconoscimento il linfocita T si attiva, comincia a proliferare e vengono rilasciate citochine, effetto dell'attivazione dei T linfociti contro il tumore, ma che possono anche causare effetti collaterali indesiderati importanti; per questo queste cellule vengono infuse in ambiente trapiantologico, in centri in cui queste manifestazioni vengono già trattate in altri tipi di trapianto.

► Perché si parla tanto di Car-T?

I Car-T non sono per tutti, ma hanno particolare successo per alcune patologie ematologiche che esprimono un antigene specifico, come il CD19 su certi tipi di linfoma o il BCMA sul mieloma multiplo.

La **leucemia linfoblastica acuta** è una di queste. Fino a qualche anno fa le possibilità di sopravvivenza libera da eventi in pazienti in età pediatrica che ricadevano per la seconda volta dopo la diagnosi e trattamento con chemioterapia era di circa 2 anni (Reismuller et al, 2013). L'utilizzo dei Car-T ha consentito un netto miglioramento, con una sostanziale porzione di pazienti per cui si osserva una probabile eradicazione della malattia.

Nella *tabella 1* sono riassunti i risultati ottenuti in uno studio di Maude et al. in bambini e adolescenti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivante o refrattaria trattati con Car-T.

Lo stesso discorso può essere traslato ai **linfomi a grandi cellule B**. Dallo studio SCHOLAR-1 sul linfoma non-Hodgkin che ha valutato gli esiti clinici in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (Crump et al, 2017), emerge che il tasso di risposta alla terapia di salvataggio va dal 20 al 30% circa, con tassi di risposta completa tra il 2 e il 15%. Studi realizzati con Car-T suggeriscono, osservando nel tempo i tassi di sopravvivenza totale, che un 40% di questi pazienti possa anche guarire (Locke et al, 2019; Schuster et al, 2019). Una terza patologia che si può indicare come quella che vedrà negli anni futuri sicuramente dei nuovi studi con l'applicazione dei Car-T è il **mieloma multiplo**. Un recente studio di Rodriguez-Otero et al. ha mostrato come il trattamento con Car-T nei pazienti già trattati con multiple linee standard, hanno no-

tevoli miglioramenti, anche se probabilmente, a differenza dei casi sopra citati, non si può ancora parlare di remissione della malattia (tabella 2).

► **Importanti criticità**

Spiega Bruno: "Curare o trattare un 30 - 40% di pazienti che sono recidivati o resistenti alle terapie convenzionali è un grosso successo, però ci sono due aspetti da considerare. Il primo è quello che a livello mondiale, da quell'aprile del 2012, sono stati trattati *solo* 22.000 pazienti. Questo perché **la domanda è molto maggiore rispetto all'offerta**". Questa problematica riguarda il fatto che le aziende che in questo momento hanno la possibilità di produrre i Car-T ne producono molto pochi rispetto alle esigenze dei pazienti. "Quindi - aggiunge Bruno - quando noi definiamo un paziente candidabile per i

Car-T spesso purtroppo non ci arriva perché non è così facile ottenere il cosiddetto slot per riuscire in tempo utile a produrre queste cellule".

La seconda considerazione riguarda gli elevatissimi costi: solo l'infusione dei Car-T e l'ingegnerizzazione richiede 300.000 €, a cui va aggiunta tutta la fase che riguarda il ricovero, il trattamento di complicanze "e -chiosa Bruno- per il nostro sistema sanitario dobbiamo anche considerare la sostenibilità di queste terapie".

► **L'esperienza del Piemonte**

In Piemonte ci sono tre centri dove vengono eseguite le infusioni di Car-T: l'ospedale di Alessandria, quello di Cuneo e la Città della salute di Torino. "Quello che noi cerchiamo di fare - spiega Bruno - è creare un network di clinici, per cercare di valutare una selezione puntuale dei pazienti, in modo che ci sia effettivamente la possibilità di ottenere i massimi risultati. Inoltre stiamo cercando a Torino di mettere in piedi una facility dove si spera nel giro di pochi anni di poter riuscire a produrre Car-T in una struttura accademica per poterla poi offrire ai nostri centri. La parola più importante che penso serva per concludere è **'creare un network'**, che riguarda tutte le figure professionali coinvolte in questi processi, oltre che con i nostri amministratori per far capire l'esigenza di potenziare alcuni progetti di ricerca per ridurre i costi".

TABELLA 1

Sopravvivenza libera da eventi dopo trattamento con Car-T in pazienti con leucemia linfoblastica acuta

Tasso globale di remissione a 3 mesi	81%
Tasso di sopravvivenza libera da eventi	
a 6 mesi	73% (95% intervallo di confidenza [CI], da 60 a 82)
a 12 mesi	50% (95% CI, da 35 a 64)
Sopravvivenza totale	
a 6 mesi	90% (95% CI, da 81 a 95)
a 12 mesi	76% (95% CI, da 63 a 86)

Maude et al, 2018

TABELLA 2

Car-T in pazienti con mieloma multiplo recidivante e refrattario*

	Car-T	Terapia standard
Sopravvivenza mediana libera da progressione	13.3 mesi (hazard ratio per progressione di malattia o decesso: 0.49; p<0.001)	4.4 mesi
Risposta alla terapia	71% (p <0.001)	42%
Risposta completa	39%	5%

Follow-up mediano di 18.6 mesi

*i pazienti avevano precedentemente ricevuto da 2 a 4 regimi di trattamento

Rodriguez-Otero et al, 2023

BIBLIOGRAFIA

- Crump M, et al. *Blood* 2017; 130: 1800-8.
- Locke FL, et al. *Lancet Oncol* 2019; 20: 31-42.
- Maude SL, et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 439-48.
- Reismüller B, et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5):e200-4.
- Rodriguez-Otero P, et al. *N Engl J Med* 2023; 388: 1002-14.
- Schuster SJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Benedetto Bruno

Nota 100 e diabete: quali farmaci, in quali pazienti, e come monitorare

Viene ampliata la prescrivibilità di alcune classi di farmaci per la cura del DMT2 con la speranza di ottimizzare il controllo glicemico e la protezione d'organo

Francesco Tassone,

S.C. di Endocrinologia, Diabetologia & Metabolismo; A.S.O. Santa Croce e Carle di Cuneo

Come esplicitato nel comunicato stampa di Aifa la Nota 100, in vigore dal gennaio 2022, è stata recentemente aggiornata e ha ampliato la possibilità di prescrizione dei farmaci antidiabetici ai medici di medicina generale e a specialisti del Sistema Sanitario Nazionale (Ssn). Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) rappresenta una patologia cronica con una prevalenza in crescita nella popolazione italiana, pari a circa il 7% (e cioè oltre 3,5 milioni di pazienti) e circa un terzo dei pazienti è seguito esclusivamente dal Medico di medicina generale. Negli ultimi anni la terapia del diabete mellito tipo 2 ha visto incrementare il numero di principi attivi con nuove classi di farmaci denominati "innovativi" per sottolinearne l'aspetto di particolare efficacia e sicurezza d'impiego documentata rispetto a classi di farmaci in uso negli anni passati. In particolare ci si riferisce a tre categorie di farmaci "diabetologici" seguenti: inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1 e inibitori del DPP4. Con l'introduzione della Nota 100 possono finalmente essere prescritte direttamente dal Mmg (oltre che da specialisti diabetologi e da specialisti del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati dalle Regioni) queste tre categorie di farmaci:

1. gli inibitori della dipeptidil-peptidasi DPP4 (DPP4-i): farmaci orali con peculiare efficacia "anti-iperglicemizzante", buon tollerabilità e provata sicu-

rezza cardiovascolare; le molecole appartenenti a questa classe sono: sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin;

2. gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGT2-i): farmaci orali che rispetto alla classe precedentemente menzionata, oltre possedere una buona efficacia "anti-iperglicemizzante" ed una buona tollerabilità, hanno anche dimostrato di possedere un'utile azione cardioprotettiva e nefroprotettiva nonché di elevata efficacia nello scompenso cardiaco; le molecole appartenenti a questa classe sono: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin;

3. gli agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1-RA): farmaci sia iniettivi (quotidianamente o settimanalmente) sia orali, con buona azione "anti-iperglicemizzante", ma anche utili per la riduzione del peso corporeo ed anch'essi con azione cardioprotettiva e nefroprotettiva; le molecole appartenenti a questa classe sono: liraglutide, exenatide, dulaglutide, semaglutide, lixisenatide.

Resta limitata agli specialisti Ssn operanti in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito la prescrizione in regime di rimborsabilità di associazioni (in formulazione preconstituita o in somministrazione separata) dei farmaci appartenenti a queste tre classi.

I dati di efficacia ma soprattutto di "organo-protezione" delle ultime due

classi di farmaci (SGLT2-i e GLP-1 RA) sono stati i motivi per cui le principali linee guida nazionali ed internazionali sul DMT2 ne raccomandano il loro utilizzo prioritario nei vari algoritmi di terapia. In particolare, le linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), recentemente pubblicate sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), pur riaffermando che la metformina sia il farmaco di prima scelta nel trattamento iniziale di soggetti con diabete mellito di tipo 2 senza malattia cardiovascolare, raccomandano che gli SGLT2-i ed i GLP-1 RA siano da utilizzare come terapia di prima scelta (in associazione o meno alla metformina) in pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria ed indicano gli SGLT2-i come farmaci di prima scelta obbligatoria nei soggetti con scompenso cardiaco. Per la prescrizione in Nota 100 il medico deve compilare una **scheda di prima prescrizione (allegato 1a)** in cui sono riportati i dati del medico prescrittore, i dati anagrafici del paziente, se è in trattamento con metformina o se ne è intollerante, se vi è un "mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati o necessità di modificare la terapia in corso anche nel caso di HbA1c a target" e le **motivazioni della prescrizione seguenti:**

- prevenzione cardiovascolare (CV) secondaria (intesa come presenza di ma-

lattia cardiovascolare - cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica, coronaropatia, malattia cerebrovascolare - pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea o arteriopatia periferica sintomatica);

- rischio CV elevato (nel paziente senza malattia CV conclamata inteso come: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato ad es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%; presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV quali età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta);
- scompenso cardiaco (solo se SGLT2-i);
- malattia renale cronica (solo se SGLT2-i) (intesa come GFR <60 mL/min e/o microalbuminuria o macroalbuminuria);
- mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati (solo per i DPP4-i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco);
- solo per DPP4-i: controindicazione o intolleranza a SGLT2-i e GLP1-RA (nel paziente a rischio CV elevato o con malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco);
- oppure un'altra motivazione da specificare.

Dopodiché occorre indicare alcuni dati antropometrici del paziente (peso corporeo, altezza, BMI), l'HbA1c recente e l'obiettivo individuale di HbA1c, l'eGFR secondo formula CKD-EPI, la presenza o meno di albuminuria. Successivamente si indica la "strategia terapeutica" e cioè il farmaco prescritto con la relativa posologia, l'eventuale altra terapia anti-diabetica associata e la data prevista per il follow-up, che nel caso di prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

In calce viene specificato che "la prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti

di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni" e viene inoltre sottolineato come "la prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP".

Nella scheda di rinnovo della prescrizione (allegato 1b) sono sostanzialmente da riempire gli stessi campi della prima scheda, viene richiesto di specificare se sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo e se si di specificarli. Se non viene confermata la terapia in corso viene richiesto di indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere (che sostanzialmente corrispondono ai criteri di prima prescrizione). Quando si specifica la data prevista per il follow-up viene sottolineato che la validità del rinnovo della prescrizione è al massimo di 12 mesi.

Subito dopo la prima emissione della nota le società scientifiche Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia (SID) si sono fatte carico di sollecitare un approfondimento esplicativo, al fine di garantire una più efficace ed omogenea applicazione, con una lettera inviata in data 4 marzo 2022 ad Aifa, contenente delle proposte interpretative sulla Nota 100. A tale richiesta l'Aifa ha fornito i chiarimenti seguenti:

- in merito ai valori di HbA1c viene specificato che l'obiettivo è personalizzabile per singolo paziente, e che, in caso di utilizzo di farmaci associati a ipoglicemia è opportuno mantenere l'HbA1c a livelli relativamente più elevati, fino a 58 mmol/mol (7.5%). Inoltre nel paziente trattato con farmaci non associati a ipoglicemia l'obiettivo di HbA1c è generalmente al di sotto di 53 mmol/mol (7.0%), potendo arrivare a valori al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) in casi selezionati clinicamente;
- in merito all'utilizzo degli SGLT2-i nello scompenso cardiaco le eviden-

ze derivano da studi in cui i risultati di riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e, in alcuni casi, della mortalità cardiovascolare sono stati ottenuti dall'aggiunta di tali farmaci a una terapia di background;

- in merito alla deprescrizione di farmaci inducenti ipoglicemia (sulfaniluree e insulina) viene precisato che l'avvio del trattamento con uno dei farmaci in Nota 100 può essere effettuato se il medico considera necessaria la sostituzione di un farmaco (diverso dalla metformina) anche con HbA1c compresa nei target individuati;

- si conferma che la prescrizione dell'associazione di due farmaci in Nota 100 è competenza esclusiva del medico specialista appartenente a strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete e che il Mmg può rinnovare la prescrizione nel periodo di validità della scheda di prescrizione rilasciata dal diabetologo;

- per quanto attiene alla modalità di gestione delle schede di prescrizione cartacee si specifica che il prescrittore dovrà consegnare al paziente almeno la copia della scheda di prescrizione da esibire al Mmg (nel caso in cui il prescrittore sia un altro medico), in attesa della prossima informatizzazione della Nota 100 sul Sistema TS. In conclusione, quindi, la Nota Aifa 100 con le successive modifiche ha ampliato la prescrivibilità di alcune classi di farmaci per la cura del DMT2 ai Mmg ed a specialisti del Ssn, in armonia con le attuali Linee Guida, con la speranza di trattare sempre al meglio i pazienti affetti da questa malattia cronica non solo nell'aspetto del controllo glicemico ma anche in quello "organo-protettivo" (in particolare cardio- e nefro-protettivo), migliorando di conseguenza la qualità e l'aspettativa di vita.

- <https://www.aifa.gov.it/nota-100>
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. <https://snlg.iss.it/?cat=6>.

Dermatite atopica nell'adulto: caratteristiche e novità terapeutiche

In passato creduta di appannaggio dell'età pediatrica, la dermatite atopica è frequente anche nell'età adulta e il suo carico sintomatico, in grado di compromettere anche gravemente la qualità di vita, rappresenta una problematica invadente. La terapia, soprattutto per le forme gravi, sta facendo però importanti progressi

La dermatite atopica è la più frequente patologia infiammatoria della pelle. Lungi dall'essere appannaggio solo dell'età pediatrica, come creduto fino a non molto tempo fa, è molto diffusa anche nell'adulto e nell'anziano. Spiega a M.D. **Giampiero Girolomoni**, Professore ordinario e Direttore dell'UOC di Dermatologia e Malattie Veneree dell'AOUI di Verona: "Nell'adulto colpisce circa il 4% della popolazione e un terzo di questi casi non sono portati dall'adolescenza o dall'infanzia. Osserviamo anche casi nel soggetto anziano, dove si manifesta sempre, come nell'adulto e nel bambino, come una dermatite che colpisce in maniera simmetrica, bilaterale, il volto, il collo e le pieghe. Nelle forme più gravi sono colpite anche altre aree del corpo, come il tronco e le superfici estensorie e tutta la superficie cutanea, ma la caratteristica principale, che permette di riconoscerla, è l'eczema".

► Caratteristiche cliniche

Si presenta in fase acuta, transitoria, con lesioni umide, eritematose e vescicolose, che danno luogo ad essudazione, ma che rapidamente si trasformano in lesioni croniche eritemato-desquamative, dove domina l'arrossamento e la desquamazione, per l'eccessiva produzione di corneociti.

Continua il prof. Girolomoni: "Sintomo costante è il prurito, incessante, che peggiora la sera, peggiora la notte, peggiora

quando ci si rilassa e, nelle forme moderate gravi, impedisce al paziente di dormire. Di conseguenza ha un grosso impatto sulle performance del giorno successivo, di studio, di lavoro e di produzione e di qualsiasi tipo, oltre che interferire con le relazioni sociali e avere un grosso impatto sulla qualità della vita, oltre che per il prurito, anche a volte per il dolore cutaneo. Il prurito a volte lascia infatti luogo al dolore, soprattutto alle pieghe, e all'aspetto visibile, che rende questi pazienti affetti da queste forme più gravi veramente miserevole".

Si tratta di una malattia Th2-mediata, che ha nella sua patogenesi una eccessiva reattività immunologica, ma non è un'allergia, anche se si associa alle malattie allergiche e ha dei meccanismi immunologici simili: non si cura evitando il cibo né evitando un contatto con sostanze o comuni allergeni inalanti o alimentari. Ha invece una forte componente genetica, che può essere peggiorata da vari aspetti, come dalle condizioni che creano secchezza cutanea, dall'inquinamento, dagli stress psicologici; nelle donne tende a peggiorare durante la gravidanza e nella fase premenstruale. Le infezioni inoltre sono spesso una causa di scatenamento della malattia, che ha un andamento altalenante.

► Quale terapia?

La terapia della malattia si avvale, nelle forme lievi, di terapie topiche, nelle forme moderate gravi di terapie sistemi-

che. Fino a pochi anni fa esistevano solo antinfiammatori o immunosoppressori "classici", ma negli ultimi tempi i farmaci a disposizione sono aumentati. In particolare negli ultimi tempi sono stati resi disponibili anticorpi monoclonali che neutralizzano IL-4 e IL-13, citochine chiave della malattia. L'ultima arrivata, della classe dei Jak-inibitori, è abrocitinib. Rimborsato dall'AIFA è indicato per i pazienti adulti con dermatite atopica severa candidati a terapia sistemica. Si tratta di un farmaco specifico per questa malattia della pelle, che agisce bloccando sia i mediatori dell'infiammazione sia quelli del prurito, agendo quindi su due aspetti cruciali della malattia. Può essere assunto per tutto il tempo che serve, interrotto e ripreso a seconda delle necessità, iniziando la terapia con la dose più alta e riducendo man mano il dosaggio a seconda della risposta del paziente, fino ad arrivare ad una dose di mantenimento. Conclude il Prof. Girolomoni: "Può esserci un aumento del colesterolo, può provocare un aumento della CKP, però di solito è ben tollerato, molto flessibile. È un'importante nuova opzione terapeutica disponibile solo in fascia H".

L.T.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Giampiero Girolomoni

NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



Il portale rivolto ai professionisti della salute.
Notizie aggiornate e qualificate su nutrizione e integrazione alimentare



FRATTURE OSSEE, AZIONE PROTETTIVA DEL MAGNESIO



NEFROPATICI, RIDIMENSIONATI I RISCHI DEL POTASSIO DI FRUTTA E VERDURA



BASSI LIVELLI DI VITAMINA D FATTORE DI RISCHIO PER IL LONG-COVID



REVIEW COCHRANE: SÌ AI MIRTILLI ROSSI NELLA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI URINARIE

Fratture ossee, azione protettiva del magnesio

Una review **pubblicata di recente su Nutrients** ha messo in evidenza l'importanza di livelli sierici adeguati di **magnesio (Mg)** nella protezione ossea. Ne parliamo con **Ligia J Dominguez**, Ordinario di Medicina interna e Geriatria all'Università Kore di Enna e coordinatrice del lavoro.

► P.ssa Dominguez, da quali premesse nasce l'idea dell'analisi?

Le **fratture da fragilità**, che aumentano notevolmente con l'età, sono senza dubbio un rilevante problema di salute pubblica in termini di salute, disabilità e qualità della vita, nonché di onere sociale e finanziario. Studi sperimentali hanno dimostrato che il deficit di magnesio è associato a un aumentato riassorbimento osseo e a una ridotta formazione ossea. Nella letteratura medica diversi studi osservazionali hanno mostrato come un elevato contenuto di

Mg nella dieta sia associato alla tendenza di riduzione dell'incidenza di fratture. Per l'associazione del Mg sierico con l'incidenza di fratture esistono studi con **risultati discordanti e disegni non sempre ottimali**. Per questo



motivo, il nostro scopo era eseguire una revisione sistematica e metanalisi per valutare l'impatto del Mg sierico sul rischio di fratture negli studi di qualità disponibili.

► **Come è stata condotta la review?**

La revisione ha seguito le regole stabilite per questo tipo di analisi con una ricerca bibliografica sistematica utilizzando diversi database e includendo studi osservazionali che specificamente indagavano il rapporto del Mg sierico e l'incidenza di fratture, escludendo studi trasversali, sperimentali o studi con altro tipo di obiettivo.

► **Quali sono le evidenze emerse?**

Un totale di 119.795 pazienti da quattro studi osservazionali longitudinali di qualità è stato incluso nella metanalisi. I partecipanti avevano una età media di 62 anni ed erano stati seguiti per una media di 79 mesi. Le analisi sono state aggiustate per una media di 15 potenziali fattori confondenti. Dalle analisi abbiamo visto che le concentrazioni sieriche più basse di Mg erano associate a un **rischio signifi-**

ficativamente più elevato di fratture incidenti, circa il 60% in più, rispetto alle concentrazioni più elevate di Mg.

► **Quali conclusioni e implicazioni cliniche se ne possono trarre?**

I nostri risultati, che mostrano una forte associazione tra il Mg sierico e il rischio di fratture, mettono in evidenza l'importanza di questo ione fondamentale nella salute ossea e suggeriscono la necessità di mantenere **livelli adeguati di Mg** per la prevenzione delle fratture.

► **Quali, in questo ambito, i campi ancora da esplorare?**

Sebbene i risultati siano significativi e promettenti, sono necessarie ulteriori ricerche per replicare i risultati **in altre popolazioni** e per validare il potenziale significato del Mg nella prevenzione delle fratture, che continuano ad aumentare e rappresentano un onere sanitario significativo a causa della disabilità associata.

Fonte Biblio: Nutrients 2023, 15(6), 1304

Nefropatici, ridimensionati i rischi del potassio di frutta e verdura

■ **Frutta e verdura** possono contribuire a ridurre il rischio di morte in caso di **malattia renale cronica (Mrc)**. L'evidenza, da uno studio giapponese pubblicato sul **Journal of renal nutrition**.

"I pazienti con Mrc avanzata spesso sono scoraggiati dal consumare frutta e verdura, attenendosi a una dieta a basso contenuto di potassio per evitare rischi di **iperkaliemia**", scrivono i ricercatori nel loro articolo.



"Nella popolazione generale, tuttavia, un minore consumo di frutta e verdura è associato a mortalità più elevata. Abbiamo così deciso di avviare uno studio di coorte prospettico su **pazienti con e senza Mrc** per verificare la correlazione tra consumo di frutta e verdura e mortalità". Lo studio ha coinvolto **circa 2 mila adulti** che, tra il 2008 e il 2016, hanno frequentato l'unico ospedale sull'isola di Sado, in Giappone. Di ciascuno, si avevano i dati, al basale, di creatinina sierica, urine nonché informazioni sul consumo di frutta e verdura.

L'**età media** era di 69 anni, il 55% erano uomini, il 64% soffriva di ipertensione e il 39% aveva il diabete.

I partecipanti sono stati divisi in **tre gruppi**: senza Mrc, con Mrc ma non in dialisi, in emodialisi. Nel 45% dei casi si trattava di pazienti con Mrc non in dialisi, nel 7% in emodialisi. **Il consumo di frutta e verdura** era catalogato in: assente, saltuario, quotidiano.

Oltre la metà dei partecipanti con Mrc non in dialisi ha riferito di consumare frutta e verdura quotidianamente, a differenza del 28% di quelli in emodialisi.

Durante un **follow-up mediano di 5,7 anni**, sono stati osservati 561 decessi.

Rispetto ai partecipanti che mangiavano frutta e verdura ogni giorno, quelli che ne consumavano saltuariamente avevano il **25% di rischio in più** di morire per qualsiasi causa e chi non ne consumava affatto addirittura del **60%**.

I livelli sierici di potassio, stratificati per stadio della malattia renale cronica, si sono rivelati simili in tutti i gruppi. Ciò suggerisce, secondo i ricercatori, "che la frequenza di assunzione di frutta e verdura non è associata ai livelli sierici di potassio anche nei pazienti con Mrc avanzata. I nostri risultati indicano che consumare quotidianamente frutta e verdura potrebbe non essere associato ad aumento dei livelli sierici di potassio mentre può rivelarsi in grado di **ridurre la mortalità per tutte le cause** nei pazienti con Mrc, compresi quelli in emodialisi".

Un'avvertenza, però, da parte degli Autori è che "i partecipanti con Mrc avanzata potrebbero aver consumato frutti e verdure con meno potassio o cibi cotti o bolliti per rimuovere il potassio", una raccomandazione comune fatta ai pazienti giapponesi con Mrc.

"Tuttavia" - concludono - "le prove accumulate suggeriscono che i livelli di potassio nella dieta **non sono associati ai livelli sierici di potassio o a iperkaliemia**".

Abbiamo chiesto un commento a **Stefano Bianchi**, presidente della **Società italiana di nefrologia**: "I risultati dello studio, in accordo con altri pubblicati sull'argomento, ridimensiona il rischio di iperpotassiemia nei pazienti con riduzione importante della funzione renale che assumono quotidianamente frutta e verdura, confermando che questo tipo di dieta riduce significativamente la mortalità per tutte le cause. Ritengo quindi opportuna una **rivisitazione del divieto assoluto** di assumere una adeguata quantità di frutta e verdura che i nefrologi hanno sempre avuto nella prescrizione dietetica rivolta ai pazienti in dialisi e a coloro che hanno una marcata riduzione del filtrato glomerulare. Rimangono validi, comunque i **concetti generali** che la prescrizione dietetica debba essere sempre personalizzata al fenotipo del paziente, che si adotti la cautela di assumere frutta e verdura a contenuto non molto elevato in potassio e che la verdura venga consumata dopo doppia bollitura. Opportuno anche, in questa tipologia di pazienti, un monitoraggio attento della potassiemia e il ricorso, quando necessario, all'assunzione dei **nuovi chelanti del potassio** in grado di ridurre significativamente il rischio di sviluppare iperpotassiemia, anche nei pazienti in dialisi".

Fonte:DOI:<https://doi.org/10.1053/fjm.2023.01.011>

Bassi livelli di Vitamina D fattore di rischio per il Long-Covid

La carenza di vitamina D non solo è un fattore di rischio per l'infezione da **Covid-19**, ma si correla anche con il cosiddetto **long-Covid**, condizione che si manifesta una volta che il paziente è guarito e che può essere presente a circa tre mesi dalla fase acuta fin nel **50-70%** dei pazienti. A evidenziarlo, un recente studio pubblicato su *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, coordinato da **Andrea Giustina**, primario dell'Unità di Endocrinologia dell'Irccs Ospedale San Raffaele di Milano.

I ricercatori hanno valutato, tramite esami ematochimici, lo status Vitaminico D in **due gruppi di pazienti**, affetti e non da Long-Covid, a sei mesi dalla dimissione ospedaliera, per comprendere la correlazione tra la malattia e un



eventuale deficit della vitamina stessa. Per farlo, sono stati selezionati pazienti affetti da malattia acuta da Covid-19 della stessa severità, con le stesse principali caratteristiche demografiche e malattie croniche preesistenti, per ridurre al minimo l'influenza di altri possibili fattori clinici interferenti. Il lavoro ha evidenziato come i pazienti Long-Covid abbiano livelli di Vitamina D inferiori rispetto a coloro che non ne soffrono. In particolar modo, questa differenza appare impattare soprattutto sulla **sfera neuro-cognitiva**. I ricercatori hanno descritto come, nella coorte dei pazienti analizzati, bassi livelli di Vitamina D si associno alla presenza della sindrome Long-Covid e a un maggior rischio di svilupparla, confermando, ancora una volta, come questo ormone

possa avere importanti riflessi sulla **modulazione del sistema immunitario** e, in generale, multi-sistemica dell'organismo. "Sulla base di questi dati - sottolineano - appare, dunque, appropriato **tenere monitorati i valori di Vitamina D** circolante nei pazienti post-Covid e offrire una **supplementazione**, in caso di carenza, per ridurre il rischio di Long-Covid". Lo studio riguarda un tema, quello della vitamina D nel Covid-19, sul quale vi è grande interesse nel mondo scientifico e a cui l'Unità di Endocrinologia del San Raffaele ha dato un **contributo di assoluto rilievo fin dall'inizio della pandemia con ricerche** che hanno evidenziato come la carenza di

vitamina D sia un fattore di rischio sinergico con obesità e diabete mellito per Covid-19 severo e che può predire il rischio di peggioramento clinico anche in soggetti con Covid-19 che sono ricoverati in Ospedale in condizioni cliniche non severe. Infine, i ricercatori del San Raffaele hanno descritto per primi come l'ipocalcemia sia un riscontro altamente frequente nei pazienti ospedalizzati per Covid-19 e che la carenza di vitamina D è alla base di questo elevato rischio di ipocalcemia.

Fonte: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Apr 13; dgad207. doi: 10.1210/clinem/dgad207. Epub ahead of print. PMID: 37051747

Review Cochrane: sì ai mirtilli rossi nella prevenzione delle infezioni urinarie

■ Nutraceutici a base di **mirtilli rossi**, dai succhi agli integratori, si confermano un'ottima strategia per ridurre il rischio di **infezioni del tratto urinario** (Ivu). A rivelarlo, un aggiornamento di una **review Cochrane** la cui precedente versione, del 2012, aveva invece messo in discussione l'efficacia dell'approccio. Ora, invece, tutto viene ribaltato, alla luce di altri **50 studi** presi in esame, per un totale di circa **9 mila** persone coinvolte. Gli studi interessati includevano **26 metanalisi** e, nella stragrande maggioranza dei casi, confrontavano prodotti a base di mirtilli rossi con un placebo o nessun trattamento. I risultati parlano chiaro: il succo di mirtillo rosso, piuttosto che integratori derivati dal frutto, riducono del **26%** il rischio di recidiva di Ivu sintomatiche nelle donne, del **54%** nei bambini e del 53% nelle persone suscettibili a Ivu a seguito di interventi chirurgici o radioterapici. Nessun beneficio evidente, invece, per **anziani, donne in gravidanza** o nelle persone con disturbi legati a **problemi**



di svuotamento della vescica.

"I mirtilli rossi contengono **proantocianidine** in grado di inibire l'adesione di Escherichia coli alle cellule uroteliali che rivestono la vescica", sottolinea **Jonathan Craig**, Vicepresidente del College of medicine & public health della Flinders University a Bedford park, in Australia e coordinatore della

ricerca. "I prodotti a base di mirtillo rosso sono stati ampiamente utilizzati per diversi decenni per prevenire le infezioni. Il nostro è il quinto aggiornamento di una review pubblicata per la prima volta nel 1998 e aggiornata nel 2003, 2004, 2008 e 2012. **I benefici ora appaiono chiari**, una volta presi in esame i dati clinici più recenti. Le nuove prove, dunque, mostrano che il succo di mirtillo rosso può prevenire l'infezione del tratto urinario. Sono, però, necessari ulteriori studi per chiarire al meglio chi può trarne maggior beneficio".

Fonte: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6>

Nutrientisupplementi.it è un progetto editoriale di iFarma Editore Srl, nato con l'obiettivo di favorire, presso gli operatori sanitari, una corretta e documentata informazione scientifica su ciò che riguarda l'ambito della nutrizione e dell'integrazione.

Direttore editoriale: Dario Passoni • **Direttore responsabile:** Nicola Miglino

Per ricevere gratuitamente la newsletter settimanale: www.nutrientisupplementi.it • info@nutrientisupplementi.it

Misure per la gestione ottimale del paziente fragile

Il termine fragilità, che descrive una condizione di vulnerabilità associata all'età, è elemento essenziale da considerare nella presa in carico del paziente oncologico: non si tratta di decidere se il paziente debba beneficiare o meno delle cure, ma definire la gestione più adatta alla sua condizione e orientare la scelta su quella meglio tollerata

La fragilità aumenta il rischio di intolleranza e di scarsa risposta al trattamento, oltre che esporre il paziente a complicanze post-operatorie. Negli ultimi vent'anni, l'individuazione e la definizione in termini quantitativi della fragilità hanno fatto grandi passi avanti e molte società scientifiche hanno messo a punto raccomandazioni che permettono di identificare una condizione di fragilità prima di avviare le terapie oncologiche. Una recente review sistematica della letteratura ha esaminato le attuali misure che permettono l'identificazione e la gestione della fragilità.

► La diagnosi di fragilità

Per la diagnosi di fragilità in generale, sono due i metodi sono riconosciuti come gold standard: il fenotipo di fragilità di Fried e l'indice di fragilità di Rockwood. Vengono utilizzati altri strumenti di screening, tra cui il "Clinical Frailty Score", che ha visto un boom durante la pandemia, o il "Geriatric Assessment Score", ampiamente utilizzato da molti anni nelle cure geriatriche di routine. Tuttavia, la gestione dei pazienti anziani con cancro ha delle specificità e l'obiettivo essenziale è quello di proteggerli il prima possibile da eventi avversi. Le principali società scientifiche raccomandano di effettuare uno screening prima di iniziare il trattamento, al fine di identificare i pazienti vulnerabili che potrebbero poi beneficiare di una

valutazione geriatrica esaustiva.

Se i punteggi prestazionali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) o KPS (Karnofsky Performance Score) sono ampiamente utilizzati in oncologia, l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) e la SIOG (International Society of Geriatric Oncology) raccomandano preferibilmente il punteggio Geriatric-8 (G8) e VES 13. Questi forniscono un'indicazione di fragilità tuttavia non possono essere sufficienti quando si deve decidere le modalità di trattamento o la gestione della fragilità.

► Il parere delle Società scientifiche

Le società scientifiche raccomandano quindi di effettuare, in una seconda fase, la valutazione geriatrica esaustiva per i pazienti di età compresa tra i 65 e i 70 anni, individuati come vulnerabili da uno screening iniziale. La valutazione riguarderà quindi tutte le aree essenziali della geriatria e potrà essere vantaggiosamente integrata da calcolatori del rischio di tossicità della chemioterapia, come CARG (Cancer Aging Research Group) e CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Score for High Age Patients), disponibili online.

La gestione della fragilità dei pazienti oncologici sarà multidisciplinare, con il coinvolgimento di infermieri, nutrizionisti, medici, ecc. Gli studi hanno dimostrato che la valutazione della fragilità e la sua gestione migliorano la tol-

leranza ai trattamenti e la loro prosecuzione, soprattutto nei pazienti più anziani trattati con chemioterapia. I dati indicano un numero necessario da trattare (NNT) compreso tra 5 e 10.

Nel follow-up del paziente oncologico è poi sempre opportuna l'inclusione del monitoraggio della fragilità in quanto gli score possono peggiorare o possono comparire comorbidità; ma si può anche verificare un miglioramento, permesso dalla remissione del cancro o dall'aver attuato interventi per gestire la fragilità. Sebbene gli strumenti di screening della fragilità possano essere utilizzati per il monitoraggio, non esistono ancora raccomandazioni specifiche per il follow-up della fragilità nel tempo. Gli autori dello studio sottolineano l'interesse dei dispositivi connessi che ora consentono il monitoraggio quotidiano di molti parametri.

Questa revisione della letteratura evidenzia anche alcuni aspetti che restano da chiarire. Ad esempio, sarebbe interessante determinare le "traiettorie di fragilità" più frequenti in funzione dei trattamenti, specificare gli interventi più efficaci per modificare tali traiettorie, definire gli strumenti di monitoraggio, senza trascurare l'aiuto che le tecnologie possono fornire.

E.T.

• Goede V. *Frailty and Cancer: Current Perspectives on Assessment and Monitoring.* Clin Interv Aging 2023; 18:505-521.