

M.D.

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

Anno XXXI, numero 5 - 2024

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

A TU PER TU 6

**Lombardia: Simg traccia
la via per una nuova
generazione di Mmg**

OSSERVATORIO 13

**Il distanziamento imperante
ai danni della Medicina
di prossimità**

CONGRESSI 29

**Congresso Asco 2024:
le nuove direzioni
dell'oncologia**

PARASSITOLOGIA 40

**Controllo della malaria,
tra difficoltà e criticità**



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



Paolo Gasparini

*Professore ordinario di Genetica Medica, Università di Trieste
Responsabile Servizio di Genetica Medica, Ospedale Burlo Garofolo, Trieste*

**Genetica e medicina predittiva:
nel Dna le chiavi per scoprire e curare le malattie**

M.D. Medicinae Doctor

Anno XXXI numero 5 giugno-luglio 2024

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

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**
Cosa resterà del Ssn con l'autonomia differenziata? 5
- **A tu per tu**
Lombardia: Simg traccia la via per una nuova generazione di Mmg 6
- **Tribuna**
L'appropriatezza e le improvvise iniziative delle Aziende sanitarie 8
- **Contrappunto**
Ricare la Medicina Generale per salvare il Servizio sanitario nazionale 10
- **Osservatorio**
Il distanziamento imperante ai danni della Medicina di prossimità 13
- **Relazione e cura**
Guadagnare tempo e qualità di vita grazie alla comunicazione 16
- **Prospettive**
Cure primarie e tecnologia: affinare le competenze 19

AGGIORNAMENTI

- **Linee guida**
Le indicazioni della Endo Society sull'integrazione di vitamina D 20
- **Novità regolatorie**
Horizon Scanning 2024: scenario dei medicinali in arrivo 21
- **Nutrizione**
La Sinu divulga la quinta revisione dei Larn 22
- **Psichiatria**
C'è una relazione causale tra depressione e diabete di tipo 2 24
- **Terapia**
Test diagnostici identificano l'antibiotico efficace 25

CLINICA E TERAPIA

- **Intervista**
Progressi della genetica medica tra realtà, aspettative e false promesse 26
- **Congressi**
Congresso Asco 2024: le nuove direzioni dell'oncologia 29
- **Clinica**
Impatto del Covid-19 nei pazienti con danno renale 32
- **Rassegna**
L'intelligenza artificiale in medicina:
utilità, limiti e rischi di una sanità in formato digitale 35
- **Dialoghi in terapia**
Insulina settimanale, nuovi orizzonti del trattamento del diabete 38
- **Parassitologia**
Controllo della malaria: difficoltà e criticità 40
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** 43

Cosa resterà del Ssn con l'autonomia differenziata?

■ Anna Sgritto

Un colpo di grazia al Servizio sanitario nazionale; la fine del diritto alla salute: sono solo alcuni dei commenti con cui moltissimi esponenti del mondo della sanità e delle associazioni dei cittadini hanno accolto l'approvazione in via definitiva del disegno di legge sull'autonomia differenziata. Il timore è che questa legge amplifichi le disuguaglianze già esistenti in sanità. Perché, è il caso di ricordarlo, è sotto gli occhi di tutti quanto è accaduto dopo la modifica del Titolo V della Costituzione. Non a caso, alcuni esponenti dell'attuale esecutivo, in tempi antecedenti l'approvazione del Ddl sull'autonomia, hanno definito tale modifica come *"il primo male della nostra sanità"*, dichiarando che i suoi effetti sono stati ben visibili *"in pandemia dove ogni Regione faceva Repubblica a parte, generando un tasso di confusione e disaffezione del popolo italiano nelle Istituzioni"*. Dando il via *"alla nascita di tutti quei sentimenti negazionisti perché il popolo italiano vedeva scelte diverse tra Regione e Regione"*.

In nome di un federalismo solidale, la legge costituzionale n. 3/2001, che ha riscritto il Titolo V della Costituzione, ha affidato la tutela della salute alla legislazione concorrente tra Stato e Regioni, delineando un sistema caratterizzato da un pluralismo di centri di potere e ampliando il ruolo e le competenze delle autonomie locali ma, di fatto, ha generato una deriva regionalista, con 21 differenti sistemi sanitari. La sanità quindi è di competenza regionale da quasi 24 anni ed i risultati non sono certo soddisfacenti. Con quella legge, che oggi legittima il Ddl Calderoli, il Ssn, nonostante gli attuali Livelli essenziali di assistenza, non è più, già da tempo, garante della universalità, equità e accesso alle cure per tutti i cittadini italiani, poiché mostra evidenti contraddizioni strutturali della *mission* per cui è stato istituito.

In un tale contesto non possono che essere legittimi i dubbi che l'obiettivo sbandierato da chi ha promosso il disegno di legge sull'autonomia: *"permettere a tutte le Regioni di correre sempre più veloce, riducendo i divari territoriali"* sia una vera e propria chimera.

Non aiuta certo a dipanare le preoccupazioni la secretazione del dibattito sui livelli essenziali delle prestazioni sociali (Lep), la cui definizione e le risorse necessarie per la loro attuazione non sono state ancora messe nero su bianco. Ciò di cui siamo venuti a conoscenza al riguardo è che la determinazione dei Lep avverrà non a partire da quali siano i bisogni concreti e attuali dei cittadini, ma da quale sia *"la soglia di spesa costituzionalmente necessaria che costituisce nucleo invalicabile per erogare le prestazioni sociali di natura fondamentale"* e che secondo la legge tutto deve avvenire *"nell'ambito degli stanziamenti di bilancio a legislazione vigente"*.

A tale proposito è il caso di sottolineare che la definizione dei Lep è l'unico strumento per non rendere l'autonomia differenziata un percorso di progressivo consolidamento delle fratture che caratterizzano il nostro Paese, specie in relazione ad alcuni servizi, *in primis* quello sanitario.

Lombardia: Simg traccia la via per una nuova generazione di Mmg

Fornire ai medici di famiglia strumenti modulabili e adattabili sulla base delle esigenze organizzative di ogni singola realtà professionale, per guardare al futuro consapevoli del proprio ruolo, delle proprie specificità e delle potenzialità che è possibile sviluppare. Questo è stato l'obiettivo del Congresso regionale lombardo della Società italiana dei medici di medicina generale e delle cure primarie (Simg): "La Medicina Generale e le Cure Primarie 4.0"

Anna Sgritto

Per il futuro dei medici di medicina generale, la necessità di una nuova politica sanitaria, che favorisca la formazione, attragga i giovani alla professione e fornisca a ogni studio di Medicina generale il personale infermieristico e amministrativo è una *conditio sine qua non* per poter dare risposte appropriate alle priorità emerse nel dopo pandemia anche in termini di riorganizzazione della sanità territoriale. Questo, in sintesi, è il messaggio forte e chiaro che è stato lanciato in Lombardia dal Congresso Regionale della Società italiana dei medici di medicina generale e delle cure primarie (Simg): "La Medicina Generale e le Cure Primarie 4.0". Ne abbiamo parlato con il segretario di Simg-Lombardia, **Massimiliano Franco**, nonché presidente del Congresso regionale.



Il Congresso Regionale Simg Lombardia, ha fatto da apripista ai 5 congressi regionali previsti nel 2024?

“Sì e la partecipazione è stata superiore alle migliori aspettative. Il precedente Congresso si era svolto nel 2019 e dopo cinque anni di assenza non posso che dirmi soddisfatto per la presenza di oltre 200 partecipanti tra cui tanti giovani. Molte sono state le richieste di partecipazione che abbiamo dovuto declinare per mancanza di spazio, questo indica un grande interesse per i temi che abbiamo trattato non solo scientifici, ma relativi anche ad una acquisizione rapida di competenze pratiche. Si tratta di un tratto distintivo dell'attività della nostra Società dove il *sapere* (la teoria) si deve coniugare al *saper fare* (la pratica) per potere *saper essere* medico aderendo il più possibile alle esigenze di salute e al contesto in cui esercitiamo la professione”.



La formazione è il core della vostra *mission*?

“Certamente. Ma la formazione che mettiamo in campo si basa sui bisogni espressi dalla professione ed è trasversale: una formazione continua per i professionisti che sono già sul campo e una relativa al corso di formazione specifica in Mg in cui, negli ultimi anni, abbiamo acquisito un ruolo importante con molti colleghi coinvolti come referenti dei poli formativi. Attualmente abbiamo moltissime richieste che vertono sull'acquisizione di *skill* pratiche. A testimoniare ciò è l'interesse che suscitano i nostri laboratori: le *simulation room*, ambienti di simulazione professionale che, anche grazie a tutor esperti e al supporto di 'simulatori' altamente tecnologici, danno la possibilità ai partecipanti, divisi in piccoli gruppi, di esercitarsi e mettere in pratica le procedure acquisite: tecniche infiltrative articolari, ecografia, elettrocardiografia, ecc. Durante il Congresso regionale abbiamo riscontrato un particolare interesse nell'ambito dell'ecografia come strumento di diagnostica aggiuntiva nei nostri studi”.



Massimiliano Franco

Medico di medicina generale a Pavia, segretario regionale Simg Lombardia, referente del Corso di formazione specifica in Medicina generale Polo di Pavia, medico esperto in Cure Palliative, ecografista Siumb



La Mg però non è riconosciuta come Disciplina universitaria. Ciò può essere considerato un fattore penalizzante?

“Tranne rare eccezioni sperimentali, di fatto il contatto che gli studenti hanno con la Medicina generale avviene al sesto anno con l'esame di Stato, cioè quando l'idea di formazione specifica e di futuro professionale si è già formato in ospedale. Introdurre la Medicina generale in un percorso formativo al terzo/ quarto anno è un uno snodo fondamentale per fare conoscere una professione che ha un approccio completamente diverso al paziente e all'assistito rispetto ad una presa in carico specialistica sia essa ambulatoriale o ospedaliera”.



Alla luce della Mission 6 del Pnrr e del Dm 77 per i Mmg acquista una rilevanza particolare anche l'acquisizione di capacità organizzative e manageriali?

“Una delle strade proposte e avviate dalla Mg è quella dell'associazionismo, una via obbligatoria per il futuro della nostra professione, ma anche per poter costruire una sanità territoriale efficace. Ci sono però delle evidenti criticità. Al momento dobbiamo fronteggiare un problema numerico: non ci sono Mmg sufficienti a coprire le zone carenti, ma avremo un'inversione di tendenza nel 2030, quando, secondo le proiezioni, si avrà un numero maggiore di medici come conseguenza dell'aumento delle ammissioni alla Facoltà di Medicina. Malgrado ciò, rischiano di persistere altri problemi: oltre alla necessità di formare queste nuove generazioni, la medicina del territorio dovrà essere resa più attrattiva e meglio remunerata, con regole precise e un personale infermieristico e amministrativo di supporto che permetta ai medici di svolgere esclusivamente l'attività clinica. Mi preme sottolineare che, in tale ambito, non è più esaustivo parlare del lavoro del Mmg, ma è necessario parlare dell'esercizio della medicina generale che non si può svolgere se non in *team*. Inoltre affiancare personale di supporto al Mmg è l'unica strada per migliorare l'efficienza del suo lavoro, che oggi ha un carico burocratico altissimo che va demandato al personale amministrativo. L'efficacia della medicina territoriale non può prescindere da una gestione del carico di lavoro attraverso i *task shifting* per cui ogni figura professionale fa ciò per cui è formata e remunerata. Per quanto riguarda l'aspetto manageriale, va premesso che il medico si forma in ambito ospedaliero, in un contesto in

cui l'approccio professionale è quello del lavoratore dipendente. La Mg ha tutt'altre caratteristiche perché chi la esercita è un libero professionista convenzionato, quindi con un margine di capacità e di possibilità imprenditoriale nella gestione dell'ambulatorio. Un aspetto che però risulta poco esplorato dai Mmg anche per mancanze di competenze. Da qualche anno però si sta cercando di colmare questo vuoto, ma per centrare l'obiettivo abbiamo bisogno che la politica contribuisca a modificare alcuni aspetti della gestione della medicina sul territorio. Noi stiamo chiedendo alle istituzioni di poter collaborare nel miglioramento delle situazioni generali e dell'organizzazione della costruzione del sistema organizzativo, della medicina del territorio, partendo da Case e ospedali di Comunità per poter fornire le nostre competenze tecniche a chi deve prendere decisioni politiche. Dal nostro congresso regionale abbiamo lanciato una proposta, che si aggancia ai fondi messi a disposizione per la dotazione di apparecchiature diagnostiche negli studi dei medici di famiglia, partendo da un'interrogativo: *'Dobbiamo rendere il più efficiente possibile ciò che facciamo, con le strumentazioni e con le dotazioni attualmente a disposizione oppure possiamo pensare a un'evoluzione della Mg che contempli anche le nostre prerogative libero professionali?'* In tal caso potremmo così fornire delle prestazioni che vanno a coprire un'esigenza che sul territorio è ben evidente attraverso le farmacie dei servizi e nella valutazione dell'*auto pocket* che il cittadino investe ogni anno. Noi abbiamo la prerogativa di poter offrire una parte di questi servizi nell'ambito del Ssn, attuando un'attività imprenditoriale all'interno di studi organizzati anche nell'ottica di affiancarci con le farmacie di servizi”.



A proposito delle farmacie dei servizi, la loro declinazione regionale sta generando delle controversie...

“La farmacia dei servizi può essere e deve essere una risorsa, ma diventa tale solo se inserita all'interno di un percorso di appropriatezza prescrittiva gestito dal medico, in maniera tale che quel tal esame sia erogato gratuitamente al paziente che ne ha bisogno all'interno della gestione della sua patologia cronica e all'interno della presa in carico di un problema di salute. La farmacia dei servizi, in altre parole, diventa una risorsa funzionale all'interno del Servizio sanitario nazionale se la modalità di interazione con i vari attori del Ssn viene regolata in maniera ordinata”.

L'appropriatezza e le improvvide iniziative delle Aziende sanitarie

In una missiva inviata al direttore generale, al direttore sanitario e al direttore del servizio farmaceutico dell'Asl di Benevento si contesta il metodo e il merito dei rilievi, basati su medie e algoritmi, che l'Azienda sanitaria sta eccependo a proposito dell'attività prescrittiva dei Mmg

Carlo Iannotti

Segretario Aziendale Asl Benevento, Sindacato Medici Italiani

I medici sono tenuti ad utilizzare risorse economiche per il conseguimento di obiettivi di salute o esiti clinici (efficacia) conseguenti a scelte razionali (efficienza), nel rispetto delle norme regolatorie e delle buone pratiche raccomandate da studi clinici, linee guida, percorsi condivisi e note Aifa. Non altro. Pertanto i parametri finanziari irrelati ai risultati clinici conseguiti sono inadatti a valutare l'operato di un medico sotto il profilo dell'appropriatezza che si deve riferire solo al rispetto delle norme regolatorie nei singoli casi clinici e non alla media di spesa riferita alla dimensione di popolazione". Motivo per cui, in una missiva a mia firma, inviata ai vertici dell'Azienda sanitaria locale di Benevento, si contesta il metodo e il merito dei rilievi, basati su medie e algoritmi, che l'Azienda sta eccependo a proposito dell'attività prescrittiva dei Mmg.

Nella missiva ho sottolineato che l'appropriatezza attiene alla "procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel setting più adatto", e tanto spiega la variabilità prescrittiva, che risulta non solo auspicabile, ma anzi indice di buona pratica medica attestando l'esercizio abituale di cure "personalizzate". Eventuali contestazioni di inappropriatezza prescrittiva vanno pertanto effettuate in relazione ad ogni singola ricetta prescritta nello specifico setting clinico e non cu-

mulativamente in relazione al volume di una spesa complessiva arbitrariamente fissata e sottodimensionata. D'altronde tanto più un medico attua un capillare ed efficace controllo dei fattori di rischio su un'ampia fetta di popolazione più si scosterà automaticamente dalla media della popolazione usata come riferimento, ma non certo per inappropriatezza. Anzi un apparente aumento di spesa per farmaci o controlli sul breve-medio periodo previene sul lungo termine, eventi acuti, complicanze e peggioramento funzionale ed abbatte quindi anche i costi delle ospedalizzazioni o della prevenzione secondaria, della riabilitazione, pensioni di invalidità e quant'altro.

► La giurisprudenza consolidata

Secondo la sentenza n. 169/17 della Corte Costituzionale (appropriatezza prescrittiva e tagli alla spesa sanitaria) *le indicazioni di un decreto e le scelte politico economiche non possono assolutamente limitare il libero esercizio della professione medica*. La Corte le interpreta non come un vincolo, ma come un semplice invito ad attenersi a determinati protocolli per tutelare il paziente dalla cattiva clinica, ribadendo le norme della giurisprudenza in merito alla libertà, autonomia e responsabilità del medico. La sentenza riporta negli esatti confini l'intrusività del-

la politica, e consolida una giurisprudenza ormai vasta. La Corte ribadisce il carattere personalistico delle cure sanitarie, individuando di volta in volta la terapia ritenuta più idonea ad assicurare la tutela della salute del paziente (in senso conforme, tra le altre, alla sentenza n.151 del 2009). Alla luce di tale indefettibile principio, l'appropriatezza prescrittiva prevista dall'art. 9-quater, comma 1, del Dl n. 78 del 2015 ed i parametri contenuti nel decreto ministeriale devono essere intesi come un invito al medico prescrittore di rendere trasparente, ragionevole ed informata la consentita facoltà di discostarsi dalle indicazioni del decreto ministeriale. In tale accezione ermeneutica devono essere intese anche le disposizioni in tema di controlli di conformità alle indicazioni del decreto ministeriale: esse non possono assolutamente conculcare il libero esercizio della professione medica.

► No a medie e algoritmi

Secondo i giudici della Corte dei Conti, il «criterio astratto del danno derivante dal superamento di medie ponderate non può essere seguito» e «l'esistenza e la quantificazione del danno non possono essere valutati sulla base del mero scostamento dalla media prescrittiva ma solo con una adeguata analisi delle singole prescrizioni effettuate in rapporto alle patologie da curare». In tal senso si è espressa anche la Sezione Giurisdizionale per la Regione Campania della Corte dei Conti - che con la sentenza n. 860 del 2018 fa giustizia di tutti i medici indagati, evocati in giudizio dalla Procura regionale per inappropriata prescrittiva, dichiarando la richiesta di condanna priva di fondamento per



Corte Costituzionale: "Le indicazioni di un decreto e le scelte politico economiche non possono assolutamente limitare il libero esercizio della professione medica"

mancanza di prova della condotta anti-giuridica e del danno. Viene "considerato e riconosciuto un margine di discrezionalità" legata alle caratteristiche del singolo paziente, alle sue condizioni cliniche, di tollerabilità o potenziali interazioni farmacologiche. Sempre in tal senso si è espresso il Consiglio di Stato, Sez. III con sentenza 19 aprile 2022, n. 2896: la Regione non può sovrapporre, né in via legislativa né in via amministrativa, la propria valutazione tecnica ad una valutazione di appropriatezza, prescrittibilità e rimborsabilità dei farmaci già compiuta, a livello nazionale, dall'Aifa in quanto attinente ai livelli essenziali di assistenza. Tutto quanto premesso si invitano gli amministratori della Asl ad abbandonare l'idea che la buona sanità si costruisca attorno a medie e algoritmi e ad archiviare, una volta per tutte, la sciagurata iniziativa di cimentarsi nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva con tali metodi. L'Asl quindi dovrebbe uniformarsi al dettato giurisprudenziale e ad astenersi da ogni temeraria tentazione di quantificare un eventuale danno erariale sulla base del mero scostamento dalla media prescrittiva.

► Scienza e coscienza

Come esattamente osservato dall'Avvocatura generale dello Stato non sono ammissibili scelte legislative di pura politica dirette a limitare o vietare il ricorso a determinate terapie la cui adozione ricade nell'ambito dell'autonomia e della responsabilità dei medici. Diversamente chiediamo che ci venga messo per iscritto quali terapie non erogare o quali pazienti escludere dalle prestazioni al fine di dare ampia diffusione mediatica dello smantellamento locale del welfare sanitario. Nella missiva si rammenta infine, che nel caso di temeraria riduzione del trattamento economico accessorio dei Mmg la contestazione deve essere intesa come rigorosamente comprovata a fattispecie di grave scostamento dalle evidenze scientifiche in materia e non riferita a mere elaborazioni statistiche sull'andamento generale delle prescrizioni. Si avverte che in caso di ostinata perseveranza della Asl nella condotta anti-giuridica intrapresa saranno i medici stessi, o per essi i sindacati di categoria già pronti a patrocinarli in giudizio, ad adire le vie legali.

Ricreare la Medicina Generale per salvare il Servizio sanitario nazionale

Conoscenze, qualità, capacità e abilità espropriate, delegate o perdute dalla Mg vanno riedificate ripartendo da cinque requisiti fondamentali: campo di azione definito, specialità accademica, principi stabiliti, autorità e ricerca. Sarà una gestazione pluriennale ma la sola, che in questo periodo di enorme cambiamento, possa portare alla rinascita del Servizio sanitario nazionale

Giuseppe Maso

Past-President Società Italiana Interdisciplinare Cure Primarie (SIICP)

Non può esistere un qualsiasi sistema di erogazione delle cure equo e universale che non preveda la Medicina Generale (Mg) tra i suoi pilastri portanti. La Medicina Generale/Medicina di Famiglia (MdF), in tutto il mondo, viene definita come la specialità medica orientata a fornire una cura comprensiva agli individui e alle famiglie integrando le scienze biomediche, ambientali e sociali; una disciplina medica accademica che comprende l'assistenza sanitaria comprensiva, l'educazione sanitaria e la ricerca. È l'arte di applicare su vasta scala e contemporaneamente i risultati scientifici e tecnologici di tutte le altre discipline specialistiche. Per la Medicina Generale il problema essenziale non è mai parcellare e il globale è sempre essenziale. Questo enorme processo di sintesi si è rivelato, in assoluto, la più grande conquista dell'intera medicina moderna. La Mg, così come avviene per le altre discipline, per esistere e avere un ruolo all'interno di un qualsivoglia sistema sanitario deve avere un campo di azione definito, un insegnamento specialistico, dei principi stabiliti, autorità e produrre ri-

cerca. Proviamo ad osservare cosa avviene in Italia analizzando questi cinque requisiti fondamentali.

1. Campo di azione definito

La Medicina Generale è la specialità che si fa carico delle patologie frequenti. È ragionevole che le malattie non frequenti e rare siano inviate e concentrate presso strutture specialistiche che ne possono avere ampia esperienza. Le patologie più frequenti sono quelle che maggiormente incidono sullo stato di salute della popolazione, sulla spesa sanitaria e sulla struttura organizzativa di ogni sistema. Se, per essere affrontata, una patologia frequente richiede una tecnologia costosa o manovre particolari, deve essere delegata a un secondo livello di cura; se non ha bisogno di tecnologia o manovre particolari deve essere a carico della Medicina Generale. Questo è l'algoritmo che regola in tutto il mondo il livello di presa in carico di una patologia sia questa acuta o cronica. Diversamente da quanto comunemente si pensa il medico di medicina generale (Mmg) non è solo il medico che si occupa della gestione delle cronicità ma gioca

anche un ruolo essenziale nell'affrontare problemi di nuova insorgenza, spesso presenti in uno stadio precoce e indifferenziato.

Un'analisi condotta nel *setting* della Mg ha evidenziato che non vi è una netta prevalenza dei problemi di tipo cronico rispetto a quelli acuti: il 57% dei pazienti si presenta in studio per la gestione di una patologia cronica e il 43% per un problema di recente insorgenza. Per quanto riguarda le fasce di età di chi si rivolge al medico di medicina generale, la popolazione maggiormente rappresentata è quella dei soggetti di età compresa tra i 60-79 anni (37%), a seguire troviamo la fascia 40-59 anni (31%) e agli estremi si collocano i pazienti di età compresa tra i 12-39 anni e quelli ultraottantenni (ciascuno con una prevalenza del 16%). I pazienti con un'età superiore a 65 anni rappresentano complessivamente il 43% degli accessi totali e non costituiscono la maggioranza come comunemente si pensa. Per quanto riguarda il sesso le donne rappresentano il 53% degli accessi totali. Se analizziamo l'area disciplinare a cui appartengono i problemi che i pazienti manifestano vediamo che in cima alla lista svettano l'ortopedia

(21%) e la medicina interna (19%) con un netto distacco rispetto a tutte le altre; a seguire ritroviamo l'urologia (7%), la dermatologia (7%), l'otorinolaringoiatria (7%), la cardiologia (6%) e la neurologia (6%). Le altre aree nel loro insieme vanno a costituire il 27% dei casi.

Le invasioni. In Italia le varie discipline specialistiche si fanno carico sempre di più delle patologie che dovrebbero essere di pertinenza delle cure primarie. Esistono ambulatori per l'ipertensione, per il diabete, per la menopausa, per le malattie respiratorie, per patologie cardiologiche per le patologie psichiatriche, per le demenze ecc. Molte aree di intervento sono state espropriate alla Mg grazie alla introduzione di piani terapeutici o esenzioni dalla spesa sanitaria per malattie frequenti rilasciabili esclusivamente dallo specialista pubblico. Altre aree di intervento sono state invece delegate al secondo livello di cura (diventato il primo) per mancata formazione o per consuetudine; a differenza dei colleghi di altri Paesi, i Mmg italiani non affrontano più alcuna problematica ostetrico-ginecologica o pediatrica. Molto spesso anche le patologie acute vengono delegate e il numero di richieste di visite specialistiche così come gli accessi al Pronto Soccorso (Ps) sono in costante aumento. Il campo di azione della Medicina Generale non ha un'area propria e per questo la categoria di coloro che la esercitano è estremamente eterogenea.

2. Insegnamento specialistico

Nel nostro paese non esistono Dipartimenti Universitari di Medicina di Famiglia. I medici di famiglia sono abilitati alla disciplina dopo aver frequentato un corso regionale di

Formazione specifica in Medicina Generale (Fsmg).

Il corso di Fsmg venne istituito per legge in Italia nel 1991, in attuazione della direttiva n. 86/457/CEE. Con tale decreto, per l'esercizio dell'attività di Medico Chirurgo di Medicina Generale, è necessario il possesso del titolo di Formazione specifica in Medicina Generale. L'evoluzione nel tempo del corso di Fsmg è caratterizzata principalmente da un aumento della durata complessiva della formazione: inizialmente biennale, il corso è attualmente triennale, e si contraddistingue dai corsi precedenti principalmente per un aumento della durata dei periodi di tirocinio presso lo studio del tutor di Mg e per l'introduzione del tirocinio in Ps, della durata di almeno 3 mesi.

I medici accedono al corso di Fsmg per concorso, bandito annualmente dal Ministero della Salute e gestito successivamente dagli Assessorati Regionali alla Sanità e Province Autonome, a cui è demandata anche l'organizzazione del corso. Per quanto riguarda la strutturazione del corso le direttive europee sono state recepite quasi fedelmente, limitandosi a definire i dettagli formali, senza delineare concretamente i contenuti, gli obiettivi didattici e le metodologie di insegnamento. Come conseguenza di ciò, sono oggi chiare e univoche su tutto il territorio nazionale le attività pratiche da svolgere e la loro durata, il totale del monte ore complessivo del corso e, di questo, la quota da assegnare rispettivamente alle attività pratiche e teoriche, ma manca ancora un'indicazione condivisa tra tutti i corsi Fsmg regionali in merito ai contenuti e alle competenze specifiche da acquisire, alle attitudini umane e professionali da promuovere e soprattutto man-

ca una riflessione profonda su quali metodologie formative e organizzative siano necessarie per raggiungere tali obiettivi.

Quindi, la grande libertà concessa agli Stati Membri dalla normativa europea si è tradotta in Italia in un'enorme variabilità di percorsi formativi. Ogni regione e provincia autonoma ha infatti dato vita ad un proprio corso di Fsmg che, come conseguenza dell'elasticità dei vincoli fissati, risulta molto diverso da quello gestito dalle altre regioni o province autonome. Si è creata dunque un'enorme offerta di corsi diversi, con un'importante variabilità anche nella qualità della formazione. Inoltre, sono poche le regioni che hanno istituito un centro regionale per la Fsmg, col risultato che la variabilità dei corsi, oltre che inter-regionale, si presenta anche a livello intra-regionale. I corsi regionali di Fsmg presentano un'importante eterogeneità ed esiste discrepanza fra i programmi di formazione e le effettive competenze che il Mmg dovrebbe mettere in atto durante la pratica ambulatoriale. Per raggiungere gli standard degli altri Paesi europei risulta essenziale la nascita anche in Italia dei Dipartimenti Universitari di Medicina di Famiglia al fine di garantire anche a tale disciplina:

- la dignità e la nobiltà;
- un campo di azione definito;
- qualità e abilità specifiche;
- il metodo nella ricerca e nell'insegnamento;
- il rapporto paritario con le altre discipline;
- l'indipendenza dei docenti;
- la verifica dei titoli e della qualità dei docenti;
- i rapporti internazionali istituzionalizzati;
- lo scambio di metodologie di formazione e di ricerca;
- la creatività del setting;

- gli stimoli innumerevoli dalle altre branche;
- La possibilità di dare alle altre discipline il proprio patrimonio di conoscenze;
- il riconoscimento della propria originalità;
- le facilitazioni istituzionali quali biblioteche, mezzi didattici, ecc.

3. Principi stabiliti

Una disciplina che ha un campo di azione definito e un insegnamento specialistico ha dei principi che vanno soddisfatti. Per la Medicina Generale sono:

- Osservazione contemporanea di patologie diverse.
- Pazienti e patologie non selezionati.
- Facilità di accesso.
- Orientamento alla famiglia.
- Ruolo dell'ambiente nell'induzione della domanda.
- Continuità.
- Collaborazione.
- Rapporto personale.
- Presa in carico globale.
- Autonomia.
- Indipendenza.
- Coordinazione.
- Orientamento alla comunità.

Questi prevedono un ampio campo di preparazione su metodo clinico, organizzazione del lavoro, ottimizzazione dei servizi, strategia clinica, terapia e luoghi della professione. Il medico deve considerare il paziente nel contesto familiare, sociale e lavorativo.

4. Autorità

Hannah Arendt già nel lontano 1954 scriveva a proposito della crisi dell'autorità nel mondo occidentale: *"il sintomo più significativo, indice della profondità e gravità della crisi. È la diffusione della crisi stessa a set-*

tori prepolitici, quali la pedagogia e l'istruzione, nei quali l'autorità in senso lato era sempre stata accettata come una necessità naturale, richiesta tanto da esigenze di natura (quali l'incapacità del bambino a provvedere a sé stesso), quanto dall'esigenza politica di assicurare la permanenza di una civiltà nell'unico modo possibile: ossia offrendo ai nuovi venuti per nascita una guida attraverso quel mondo già formato al quale essi nascono stranieri." L'autorità non è né coercizione né persuasione, *"il rapporto d'autorità tra chi decide e chi obbedisce non si fonda né su ragioni convincenti né sul potere di chi decide; l'una e l'altra delle parti in causa hanno in comune la gerarchia stessa, che entrambe riconoscono giusta e legittima e nella quale entrambe hanno un posto fisso e pre-stabilito"*. La Medicina Generale senza un campo di azione definito, senza un insegnamento specialistico e senza dei principi chiari si ritrova, a differenza delle altre specialità, priva di autorevolezza riconosciuta. Autorevolezza inesistente nel mondo accademico e priva di autorità nei confronti delle altre specialità che la considerano subalterna. Il medico che frequenta i corsi di formazione regionale percepisce un compenso economico molto inferiore di quanto viene percepito dai colleghi in formazione specialistica accademica. La Medicina Generale spesso è priva di riconoscimento da parte dei pazienti stessi che percepiscono il *"medico di base"* come un mero esecutore di indicazioni specialistiche cui non riconoscere alcuna autorità decisionale sui piani di cura.

5. La ricerca

Una disciplina non esiste se non produce ricerca. Ogni specialità si attiva per produrre conoscenze

nuove e generalizzabili sui fenomeni che interessano la professione. I vuoti di conoscenza e i deficit organizzativi non possono essere colmati in altro modo se non con la ricerca e sappiamo che non esiste alcun fenomeno della medicina o dei sistemi sanitari che possano essere esclusi dalla Mg. Numerose sono pure le motivazioni extra-cognitive dell'attività di ricerca determinanti la figura degli appartenenti a una disciplina:

- Ristabilire curiosità ed interesse per il proprio lavoro.
- Affinare il senso critico e di osservazione.
- Acquisire metodologia di lavoro rigorosa.
- Aumentare il bagaglio culturale.
- Mantenere la dignità della disciplina.
- Occasione per fare audit.
- Sentirsi parte di una comunità.

Ma una disciplina che non ha un campo di azione definito e non è accademica non può produrre ricerca se non in maniera sporadica, mai in maniera sistematica.

► Conclusioni

In Italia il Sistema Sanitario Nazionale è in sofferenza, nessuna azione sarà in grado di ridargli forza e difenderlo se non quella di ricreare dalle fondamenta la Medicina Generale. Conoscenze, qualità, capacità e abilità espropriate, delegate o perdute dalla Medicina Generale vanno ricreate ripartendo da cinque requisiti fondamentali: campo di azione definito, specialità accademica, principi stabiliti, autorità e ricerca. Sarà una gestazione pluriennale ma la sola, che in questo periodo di enorme cambiamento, possa portare alla rinascita del Sistema Sanitario Nazionale.

Bibliografia disponibile a richiesta

Il distanziamento imperante ai danni della Medicina di prossimità

In questo articolo si esprime una tesi: il Covid ha solo accelerato tra medici e pazienti il distanziamento. Quest'ultimo ha delle cause precedenti, che l'autore ha cercato di rappresentare con due aneddoti reali e con la presentazione di tre tipologie di moderni distanziamenti che rischiano di minare le colonne portanti della Medicina

Francesco Del Zotti*

Un aneddoto iniziale. Nelle settimane scorse ho insegnato a studenti del VI anno di Medicina, nella aula magna dell'Università. Ebbene gli studenti frequentatori sono stati una trentina, gli altri, un numero imprecisato, seguivano da casa con la "formazione a distanza", e ciò in un periodo abbastanza lontano dalle fasi drammatiche del Covid. Ho anche notato che gli studenti si sono spostati verso il muro finale della grande aula magna, a distanza importante da me, relatore. Motivo per cui ho iniziato la lezione con una rappresentazione: *"Immaginate che io sia il paziente e voi il medico di quel paziente. Cosa direbbe il paziente di un medico che lo invita ad un tavolo lunghissimo ove l'interlocutore è posto all'altro capo di quel chilometrico tavolo?"* Questa tendenza al distanziamento degli studenti dal relatore era magari presente anche prima dell'epoca informatica; ma oggi è peggiorata anche a causa della voglia di potersi meglio nascondere mentre ci si dedica 'all'intimità del

proprio cellulare', mezzo principe di tutti i distanziamenti.

Il distanziamento tra relatore e discenti e tra medico e paziente è ben distante rispetto alla tradizione della Medicina generale (Mg) italiana e ancor di più da quella europea: in vari Paesi europei, ad esempio, i Mmg hanno una piccola scrivania e pongono il paziente non di fronte, ma sul lato corto, a fianco del medico.

Invece, l'attuale prevalere del distanziamento, facilitato dalle varie vie elettroniche, non è una buona premessa per chi dovrà essere sempre più medico della relazione, ancor prima che medico del dato o dell'informazione, che saranno magari gestiti da algoritmi e Intelligenza Artificiale (Ia). La buona relazione è la base di informazioni e 'segreti' essenziali per personalizzare il rapporto e per fornire elementi fondamentali per diagnosi e *management* del paziente.

► Il distanziamento elettronico

Il distanziamento fisico, sopra descritto, fa quindi il paio con il distanziamento elettronico sempre più in voga tra pazienti e Mmg. L'avvento della ricetta demateria-

lizzata ha creato una indiretta complicità tra pazienti e medici: si evitano file ambulatoriali e di conseguenza si schivano i contatti, con la segretaria o i Mmg, per il ritiro della ricetta nello studio. Poi, per quel che riguarda la possibile richiesta di visita ambulatoriale o domiciliare non poche volte il distanziamento avviene con la loro sostituzione attraverso la spedizione di un *whatsapp*, *email*, *sms*, al massimo preceduti da una breve telefonata.

È interessante notare che nella iper-tecnologica Germania non hanno dato il via alla ricetta dematerializzata. Il paziente chiede ad un sito criptato del Mmg la ripetizione della ricetta; ma poi si reca in studio per ricevere la ricetta stampata con cui poi va in farmacia. Ciò crea qualche disagio al paziente, ma permette al medico e al paziente di trovare un'occasione per incontrarsi. Nel recente passato il ritiro della ricetta ripetuta spesso avveniva in segreteria, ma non poche volte il Mmg ne approfittava per trasmettere un breve messaggio all'assistito o per apporre sulla ricetta un suo post-it con cui per esempio rammentava al paziente che era tempo di ripe-

*Autore di "La Rete e l'assalto alla Medicina Confidenziale - cause e contromisure"
Direttore di Netaudit (www.netaudit.org)

tere alcune analisi o che non avrebbe firmato la successiva ricetta in mancanza di una visita ambulatoriale a breve. Con la ricetta completamente dematerializzata queste occasioni di controllo o incontro sono saltate.

► Distanziamento nella visita in studio

Non è da tacere il distanziamento dovuto alla complessità dell'uso della cartella computerizzata durante la visita ambulatoriale. Vi era già un problema in epoca pre-internet; ma ora, con l'esponenziale tempo dedicato alla tele-burocrazia, voluta da Asl e regioni e Stato, questo distanziamento è in aumento. Cresce, in maniera preoccupante, il rischio di dare solo un'occhiata poco attenta al paziente ed evitare il fondamentale contatto oculare essendo concentrati sul monitor del Pc. Alcune scuole illuminate di Mg all'estero stanno introducendo corsi per ridurre questo rischio. Ad esempio si consiglia di iniziare e finire la visita senza guardare il monitor e di scusarsi, con il paziente, se ci si deve staccare dal contatto visivo per dedicarsi alla parte compilativa nel Pc.

► Distanziamento per via tecnologica

Si moltiplicano i racconti di pazienti che si recano una o più volte in qualche Pronto soccorso, ove, magari per un dolore al torace vengono eseguiti Rx, Tac, esami vari. Il dolore continua e allora i pazienti si rivolgono ad un medico di fiducia che chiede loro: "Ma al pronto soccorso ti hanno alzato la camicia?" "No" rispondono quasi sempre i pazienti. Ebbene, sollevando la camicia il Mmg si accorge di un chiaro ed esteso Herpes

Zoster o lesioni da processionaria o da scabbia, ecc, ecc. In non pochi Ps purtroppo si verifica il distanziamento tecnologico: la tecnologia al posto dell'esame obiettivo, del contatto tra medico e paziente.

Il secondo aneddoto. Pochi giorni fa abbiamo organizzato a Verona un evento prestigioso (*Arenadays*: www.netaudit.org, ultimo numero) sull'audit, la ricerca, i database e relativa protezione dei dati in Mg, alla presenza di tre cattedratici inglesi. In particolare era presente il Mmg e professore a Oxford: il prof **Richard Hobbs**, forse il più importante professore di Mg in Europa. Ai giovani corsisti in Mg era stato chiesto un modesto contributo per l'iscrizione. Non solo: nelle ultime settimane abbiamo eliminato la quota di iscrizione per i corsisti veneti, che tra l'altro non avevano da pagare spese alberghiere e avevano spese di viaggio basse. Nello stesso tempo abbiamo chiesto ai due colleghi universitari coinvolti di invitare due loro specializzandi. Risultato? Il colleghi specializzandi sono stati 4 e sono stati sempre presenti sia al venerdì pomeriggio sia al sabato mattina. I medici del corso di Mg sono stati solo 3 per tutto il Veneto e presenti solo per un tempo parziale. Magari mi sbaglio, ma la sensazione che ne ricavo è che i giovani corsisti, distratti dall'aver subito anche 1.000 pazienti o più durante il corso, si stanno distanziando dall'impegno culturale. E così rischiano di trascurare una storia difficile ma ricca, nata nel 1978, dopo la fine delle mutue. Dal 1978 in poi almeno un terzo dei Mmg italiani ha creato società culturali; cartelle di carta orientate per problemi, nell'e-

poca pre-computer; cartelle computerizzate; reti di database di Mmg (ad es. Health Search, Netaudit, Netmedica, GPG, ecc).

► Conclusioni

Penso venga spontaneo ai giovani medici un pensiero: l'autore dell'articolo parla così perché ha vissuto soprattutto la medicina di prossimità e non si è immerso nella *rete* come noi nativi digitali. Vorrei rispondere che, nonostante una certa età, il sottoscritto continua a gestire un gruppo che vive nella *rete* (Netaudit) e continua a studiare l'informatica, la telematica e con i suoi pregi e non pochi difetti. Non solo: approfondisce la distinzione tra il poco grano dal tanto loglio nella Intelligenza Artificiale. Una prova l'avete nell'applicazione dei programmi simil *chat-gpt* o *gemini* nella composizione di formali ed esatte frasi booleane (utili per gli Audit), con operatori AND, OR e parentesi al posto giusto (si veda: <https://rivista.org/dicembre-2023/>). Vi è anche da dire che i nativi digitali, che usano a piene mani la *rete*, i *whatsapp*, le *email* non si rendono conto che rischiano molto di più dei medici di una volta, di quelli pre-internet che facevano furbescamente finta di tenere tutto a mente e non lasciavano documenti scritti. Oggi un messaggio per via elettronica ai pazienti equivale a *scripta manent* e resta a volte come prova che si può ritorcere legalmente contro se stessi. Il mio pensiero è che la Medicina ha bisogno sia di novità che di continuità e di difesa delle colonne portanti. Se siamo in un gioco a staffetta o siamo ad una nuova olimpiade, il giovane, delegato a continuare il gioco, non deve assolutamente far cadere il testimone

e la fiaccola che derivano da 2.400 anni di storia della Medicina.

Se andate a Kos, terra di Ippocrate, vi accorgete che gli ulivi della sua epoca continuano a produrre olive. Altrettante 'olive' continuano a produrre gli antichi, ma fertili precetti di Ippocrate. La scommessa è quella simile al palazzo delle Scienze a San Francisco di **Renzo Piano**: egli ha unito mirabilmente una struttura iper-moderna (che tra l'altro contiene all'interno un acquario avveniristico, un planetario, una bolla con foresta tropicale) ad un immenso tetto su cui fa crescere un prato e degli orti di antiche memorie, con graminacee che cambiano colore ad ogni stagione.

Solo in questo modo armonioso



Palazzo della Scienza di Enzo Piano a San Francisco

medici giovani e meno giovani potranno salvare sia la Medicina sia la stessa *rete* che ha estrema ne-

cessità di ridurre la quota mercantile-centralistica e aumentare la quota ergonomica e valoriale.

Guadagnare tempo e qualità di vita grazie alla comunicazione

Conoscere come comunicare efficacemente, l'uso consapevole delle parole, la cura degli aspetti della comunicazione non verbale, possono fare la differenza in campo medico: ormai c'è convergenza di opinioni e di dati su questo. Ma quello che forse può essere prezioso da sottolineare, è che i benefici non sono solo nei confronti del paziente, ma anche del medico stesso

Che si voglia o meno, si comunica sempre. Anche nel silenzio, nella non reazione c'è un messaggio che arriva chiaro e forte all'interlocutore. Questo è particolarmente importante nella relazione di cura, quando è più evidente come la comunicazione possa rappresentare un'arma a doppio taglio: le parole e l'atteggiamento del medico possono infatti avere un impatto enorme sui processi del paziente, ed esserne consapevoli può già fare la differenza. Ma soprattutto sapere come fare a trasmettere i messaggi desiderati, per consentire al paziente non solo di comprendere chiaramente le indicazioni, ma anche di poter accedere alle proprie risorse di guarigione, può essere cruciale, non solo per la salute del paziente stesso e dei suoi familiari, ma anche per il benessere e la serenità del medico, che si trova a migliorare le relazioni, il livello di soddisfazione, e il proprio equilibrio interiore. Ne abbiamo parlato con la dottores-

sa **Sophie Ott**, medico, ricercatrice e formatrice, esperta di comunicazione tra medico e paziente.

1 Si parla spesso dell'importanza della comunicazione medico-paziente, per veicolare meglio le informazioni, favorire la compliance e la comprensione, ma sappiamo che all'interno di questo concetto c'è molto di più... È così?

Nella comunicazione medico-paziente c'è un aspetto fondamentale: quello umano. Nella quotidianità delle pratiche di cura e sotto la pressione di fattori economici e organizzativi, gli aspetti umani del vissuto di cura e di malattia sono spesso sacrificati.

Eppure sono altrettanto se non più importanti di quelli strettamente clinici e il fatto che si dedichi più o meno attenzione nel trattarli può fare veramente la differenza.

L'idea di imparare la comunicazione può stizzare un po' quando sono anni che siamo professionisti affermati. Io

stessa non ho mai avuto problemi di comunicazione, anzi mi consideravo un'eccellente comunicatrice! Ma quando ho scoperto il mondo delle competenze di comunicazione mi sono accorta di quanto c'era da imparare e quanto potevamo semplificarci la vita con una comunicazione efficace.

Posso testimoniare che scoprire e imparare uno strumento tanto fondamentale ed efficace quanto ignorato o sdegnato come la competenza in comunicazione rivoluziona il modo di lavorare del medico. **Includere gli aspetti umani riguardo al vissuto dei pazienti migliora decisamente la qualità delle cure, la qualità di vita dei pazienti e familiari, ma soprattutto - e questo aspetto è spesso misconosciuto - la qualità di vita dei curanti.**

Spesso noi medici ci ritroviamo sotto la pressione del troppo impegno e della carenza di tempo. Da questa pressione nasce la preoccupazione di essere il più efficienti possibile. Il tempo



Sophie Ott

Medico, ricercatrice e formatrice, si occupa da più di 25 anni di medicina integrata, unendo la medicina convenzionale con le medicine complementari e lo sviluppo del potenziale umano. Trasmette la visione anima-mente-corpo attraverso conferenze, libri, seminari, laboratori e incontri di gruppo per ripristinare e salvaguardare salute e benessere. Nel 2014-2015, insieme a Federico Fioretto, è stata Lead Expert per la realizzazione del primo Manuale sulla Comunicazione in Medicina per conto di FNOMCeO e Ministero della Salute Italiano. www.sophieott.it

di parola diventa un aspetto temuto, uno spazio da controllare attentamente per non ritrovarsi in balia.

L'altro rischio temuto è ritrovarsi ad avere troppe informazioni, come quelle emotive e psicologiche, per esempio, e non essere in grado di gestirle. D'altronde, non siamo psicologi! La nostra comunicazione diventa allora molto focalizzata, direttiva, analitica, convergente. Paradossalmente questo tipo di comunicazione non favorisce la creazione di una relazione di collaborazione e non ci fa affatto guadagnare tempo ed efficacia.

2 "Le parole sono importanti" come diceva il protagonista di un famoso film. Si può dire questo anche in medicina?

Sicuramente.

Ci sono piccole azioni apparentemente senza importanza che creano invece un movimento in grado di avere effetti enormi.

Le parole hanno la medesima caratteristica. Possono avere effetti benefici grandiosi, così come conseguenze disastrose.

L'importanza delle parole è più evidente quando siamo di fronte a un paziente che non parla la nostra lingua, ma è molto utile tenere a mente che anche chi parla la stessa lingua ha un mondo interiore, una cultura, una storia, ma

anche un livello di conoscenza, talmente diversi dai nostri che non interpreterà le nostre parole nello stesso modo in cui le abbiamo intese.

Per esempio la parola "tumore", che noi medici utilizziamo ormai da anni più volte al giorno e fa parte della nostra normalità, può avere per noi una valenza emotiva abbastanza limitata. Per il paziente, oltre all'inconscio che può comprendere "tu muori", questa parola avrà un impatto totalmente diverso e spesso angosciante. Tale stato influenzerà lo stato di salute emotiva e fisica della persona. Ciò accadrà anche se la frase completa pronunciata dal medico è stata: "facciamo qualche indagine per eliminare la possibilità di un tumore ed essere del tutto sereni".

3 Non solo le parole sono importanti nella comunicazione....

Certo, oltre alle parole sono molto importanti tutti i messaggi veicolati dalla componente non verbale della comunicazione. Sto parlando delle espressioni facciali, tono e ritmo di voce, postura, contatto visivo, gesti, ecc.

La parte non verbale trasmette la verità di quello che pensiamo e sentiamo. Non può mentire. La parte non verbale parla del nostro Essere.

Da ciò discende che, per noi curanti, diventa molto interessante lavorare sull'ESSERE oltre che sul FARE.

Nel caso ci fosse un dubbio, il "conosci te stesso" di Socrate ha tutto il suo valore anche nei tempi nostri. Saper riconoscere e gestire le proprie emozioni è una priorità e condiziona drasticamente il nostro quotidiano professionale, ma anche personale.

Un altro aspetto fondamentale è riconoscere e occupare una sana posizione nella relazione di cura.

Immaginiamo per esempio che io pensi di essere un bravo medico e di compiere la mia missione solo se guarisco il paziente e gli salvo la vita a tutti i costi (anche a costo di sacrificare la mia vita

e la mia salute). In questi casi mi metto in una situazione di "missione impossibile" (mettendomi, se vogliamo dir così, al posto di Dio). Questo posizionamento è fonte di fatica, frustrazione e a volte rabbia verso il paziente che non segue i miei consigli e prescrizioni e non collabora alla sua salvezza!

Il tutto si esprimerà in modo spietato nel mio non verbale e arriverà al mio paziente. Questo posizionamento in cui il medico non riconosce i suoi limiti mette a serio rischio il suo benessere e la sua salute, costituendo terreno fertile per lo sviluppo di uno stato di burn out. Se mi riconosco invece come essere umano (obiettivamente un piccolo niente nell'Universo) e riconosco la legittimità dei miei limiti, posso accogliere la realtà di non essere onnipotente. Potrò allora svolgere al meglio delle mie possibilità la professione che ho scelto, con dedizione e cuore, tutelando al contempo il mio equilibrio personale.

4 Avrebbe un consiglio riguardo alla comunicazione non verbale?

Sì, ho un consiglio semplice e fondamentale, per esempio guardare il paziente negli occhi quando parla e annuire in silenzio dimostrando interesse e rispetto. Ciò purché l'interesse e il rispetto siano autenticamente sentiti; anche a questo serve il lavoro sull'Essere: a porre le fondamenta di una relazione di cura sana per entrambe le parti.

5 Voi medici vi trovate delle volte a comunicare aspetti scomodi o addirittura dolorosi... cosa può suggerire ai suoi colleghi a riguardo?

La prima cosa che chiedo, anzi, supplico è di essere molto cauti nel fare e dare prognosi. Credo sia indispensabile ricordare che le prognosi nefaste più che informazioni scientifiche sono supposizioni sul futuro. Chi può affermare di conoscere il futuro?

Il modo di comunicare una diagnosi ha già un impatto enorme su come il



Piccole azioni possono avere un effetto domino importante

paziente vivrà la sua malattia e come attingerà alle sue risorse per curarsi e guarire. Inoltre la comunicazione di una prognosi ha un potere ipnotico. Ad alcuni pazienti toglie ogni speranza e ciò che doveva essere una ipotesi, in funzione delle conoscenze attuali in medicina, diventa profezia.

Da anni, tanti professionisti hanno studiato come aiutare al meglio i pazienti e i curanti in queste situazioni. Esistono buone pratiche che rendono questo momento molto più vivibile per tutti, pur non togliendo la delicatezza della situazione. Addirittura esistono protocolli che possono fungere da punto di riferimento, per non trovarsi disorientati al momento di svolgere questo compito assai delicato. Ognuno, partendo da questi strumenti collaudati, adatterà la pratica al proprio stile e personalità.

6 Un altro aspetto spinoso è la comunicazione dell'errore medico...

L'errore medico è un tema fonte di tanta sofferenza. Un tema così spaventoso da costare ogni anno solo in Italia, secondo uno studio di qualche anno fa dell'OMCeO di Roma, tra 10 e 20 miliardi di € in medicina difensiva. Un tema talmente doloroso da essere tabù. Se non fosse così, si potrebbe approfittare di qualche conoscenza di base sulla realtà della nascita di un contenzioso. Si scopirebbe che **le competenze di comunicazione aiutano a creare una relazione medico-paziente sana, in grado di diminuire sia il rischio di errore che quello di controversie nel caso l'errore si verifichi.**

Potete immaginare quanto stress verrebbe così evitato; e, in parallelo, quanto tempo, soldi, energia e qualità di vita guadagnati!

Torniamo al posizionamento del medico nella relazione di cura accennato prima. Gli studi dimostrano che il paziente non si aspetta che il medico sia un eroe e non commetta mai errori. **Errare è umano e perciò accettabile, anche**

quando molto doloroso. Invece sono la bugia, la non comunicazione, la mancanza di considerazione, la non assunzione di responsabilità, che sono intollerabili e scatenano l'ira delle vittime dell'errore.

Imparare a scusarsi con autenticità e umiltà, assumendo fino in fondo la propria responsabilità, ha un effetto straordinario di riappacificazione. Capite che è più facile, quando ci riconosciamo la legittimità di essere umani.

7 Se dovesse fare degli esempi di buone pratiche per guadagnare tempo grazie alla comunicazione, cosa potrebbe suggerire?

Comunicare è un investimento, non una perdita di tempo.

Sono spesso pregiudizi e carenza di informazioni sulla realtà dei fatti che fanno perdere tempo.

La pressione della mancanza di tempo abbinata a pregiudizi (consci o inconsci) ci fa adottare strategie errate nel tentativo di essere il più efficienti possibile. Concentrandosi però anche solo sull'inizio del colloquio si può guadagnare tanto tempo (tabella 1).

Per esempio, un pregiudizio comunemente osservato tra noi medici è che "se lascio parlare il paziente liberamente all'inizio della seduta, si dilungherà e consumerà inutilmente il poco tempo a disposizione, facendomi perdere efficienza". Questo pregiudizio ci spinge a cercare di individuare e focalizzarci rapidamente sul motivo della consultazione.

È stato di fatto osservato che, all'inizio della seduta, il tempo medio dopo il quale l'80% dei pazienti sono interrotti dal curante è di 12 secondi.

Invece, se si lascia parlare il paziente senza interromperlo questo prende generalmente meno di 60 secondi e comunque non più di 150 secondi, cioè 2 minuti e mezzo!

La cosa ancor più interessante è che in questo breve tempo, il paziente dà al

TABELLA 1

Conciliare la mancanza di tempo con la comunicazione: ecco alcuni consigli di inizio seduta

- Guardare il paziente negli occhi
- Annuire in silenzio
- Portare sincero interesse e rispetto
- Evitare di interrompere il racconto del paziente
- Fare esporre subito tutte le ragioni del consulto

medico molte informazioni utili, che sarebbero state molto difficili da raccogliere tramite domande dirette dal curante. Una buona pratica (di cui consiglio di far l'esperienza) è lasciare parlare il paziente all'inizio della seduta senza interromperlo. È difficilissimo se non siamo allenati, ma ricordatevi: precipitarsi non è guadagnare tempo!! Comunque, alla peggio, non dovrebbe durare più di 2 minuti e mezzo!

Un'altra buona pratica, sempre all'inizio della seduta, è di far esporre subito le varie ragioni del consulto. È stato osservato in uno studio che il paziente si presenta al medico con, in media, da 1.2 a 3.9 ragioni e il motivo principale è usualmente espresso in seconda o in terza battuta. Quando il paziente ha espresso una ragione per il consulto, una semplice domanda come "ha altre cose importanti da dirmi?" all'inizio della seduta permetterà di prevenire la situazione in cui, alla fine del colloquio al momento di salutarci, sulla porta: "ah dottore! Oltre al raffreddore di cui le ho parlato, ho anche sentito una massa al seno settimana scorsa facendo la doccia"

Per concludere, sappiate che una buona comunicazione oltre a fare guadagnare tempo, efficacia e soddisfazione al curante, dà anche l'impressione al paziente che il colloquio è durato di più. Come può essere meglio di così?

Livia Tonti
Giornalista e Life coach

Cure primarie e tecnologia: affinare le competenze

Le abilità tecnologiche, nell'era della tecnica, devono essere patrimonio di tutte le professioni soprattutto nel campo medico. Con questo intento è nato il corso Ecm residenziale "Master in Cure Primarie e Tecnologia" che si svolgerà a Milano in più date:
20/21 settembre, 18/19 ottobre, 8 novembre 2024

Carlo Celentano - Medico di medicina generale e direttore scientifico del Master in Cure Primarie e Tecnologia

La domanda costante di professionisti sanitari qualificati, inclusi quelli con competenze specifiche nelle cure primarie e nell'uso della tecnologia sanitaria ci ha portato a pensare all'organizzazione di un evento di alta formazione che integri le cure primarie con le più recenti tecnologie sanitarie, che possa preparare i professionisti ad adottare e utilizzare efficacemente strumenti come la telemedicina, i sistemi di gestione dei dati sanitari e le applicazioni mobili per migliorare la qualità delle cure e l'efficienza dei servizi sanitari.

Miglioramento della qualità delle cure primarie. Il programma si concentra sullo sviluppo delle competenze cliniche e gestionali dei partecipanti per garantire la fornitura di cure primarie di alta qualità. Le lezioni e gli esercizi pratici sono progettati per promuovere l'adozione di procedure e protocolli basati sull'evidenza e per migliorare le competenze di comunicazione e relazionali con i pazienti.

Integrazione delle cure primarie con i servizi ospedalieri. Il Master mette in evidenza l'importanza dell'integrazione delle cure primarie con i servizi ospedalieri, fornendo ai partecipanti una visione completa del *continuum* di cura. Moduli specifici devono affrontare argomenti come la gestione delle transizioni di cura, la colla-

borazione interprofessionale e la condivisione delle informazioni tra il setting ospedaliero e quello territoriale.

Riduzione delle riammissioni ospedaliere: Il programma include strategie per ridurre le riammissioni ospedaliere attraverso una migliore gestione delle condizioni croniche e il potenziamento del *follow-up* post-dimissione. I frequentatori del Master saranno formati su protocolli di monitoraggio dei pazienti dopo la dimissione e sull'importanza del coordinamento delle cure tra l'ospedale e la medicina territoriale.

Ottimizzazione dei costi e delle risorse. L'importanza dell'ottimizzazione dei costi e delle risorse nelle cure primarie sarà un altro argomento significativo del corso. Gli studenti devono essere formati su strategie per ridurre i costi associati alle cure primarie, come l'uso razionale dei farmaci, la prevenzione delle complicanze evitabili e l'implementazione di modelli di assistenza efficienti.

Promozione della collaborazione interprofessionale. Altro obiettivo è quello di promuovere la collaborazione interprofessionale tra medici di medicina ge-

nerale, infermieri, farmacisti e altri operatori sanitari. Il programma infatti offre opportunità di apprendimento collaborativo e di lavoro di squadra per favorire una migliore comunicazione e coordinazione tra i membri del team sanitario.

Coinvolgimento della comunità. Altra finalità del corso è quella di coinvolgere attivamente la comunità locale per migliorare l'accesso alle cure primarie e promuovere percorsi di salute preventiva. I frequentatori del Master saranno quindi coinvolti in progetti di ricerca e di intervento comunitario volti a identificare le esigenze della popolazione locale e a sviluppare soluzioni innovative per affrontarle.

Questi in sintesi sono gli obiettivi ambiziosi che ci siamo posti nel pensare ed organizzare un simile percorso, col malcelato intento di dare un piccolo contributo al nostro modello sanitario che affronta un momento di trasformazione non solo nei contenuti, ma anche di trasformazione e immisione di una nuova generazione di medici e sanitari che devono essere pronti a raccogliere le numerose sfide che si presentano loro quotidianamente.



Corso ECM residenziale
**Master in
Cure Primarie
e Tecnologia**
20/21 Settembre
18/19 Ottobre
8 Novembre 2024
Auditorium ICCS
Istituto Clinico Città Studi
Via Ampère 47, Milano
Per informazioni: ICCS Academy
academy@ic-cittastudi.it - 338.5055783

LINEE GUIDA

Le indicazioni della Endo Society sull'integrazione di vitamina D

Le nuove linee guida della Endocrine Society chiedono di limitare l'integrazione di vitamina D oltre l'assunzione giornaliera raccomandata a specifici gruppi a rischio e sconsigliano il test di routine della 25-idrossivitamina D [25 (OH) D] in individui sani. Il documento basato sull'evidenza è stato presentato a giugno 2024 al meeting annuale della Endocrine Society e contemporaneamente pubblicato sul *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

Secondo il documento, le persone che possono trarre beneficio dall'integrazione di vitamina D includono:

1. bambini di età compresa tra 1 e 18 anni per prevenire il rachitismo e ridurre potenzialmente il rischio di infezioni del tratto respiratorio;
2. donne in gravidanza per ridurre il rischio di complicanze materne e fetali o neonatali;
3. adulti di età superiore ai 75 anni per ridurre il rischio di mortalità;
4. adulti con prediabete per ridurre il rischio di diabete di tipo 2.

In questi gruppi, la raccomandazione è per un'integrazione empirica giornaliera (piuttosto che intermittente) di vitamina D superiore a quella raccomandata nel 2011 dalla National Academy of Medicine (Nam) di 600 UI/die per quelli di età compresa tra 1 e 70 anni e 800 UI/die per quelli di età superiore ai 70

anni. Il documento riconosce che la dose ottimale per queste popolazioni non è nota, ma fornisce gli intervalli di dosaggio che sono stati utilizzati negli studi citati come prove per le raccomandazioni.

Al contrario, il documento sconsiglia una quantità di vitamina D superiore alla dose giornaliera raccomandata per la maggior parte degli adulti più sani di età inferiore ai 75 anni e sconsiglia di testare i livelli di vitamina D nel sangue nella popolazione generale, compresi quelli con obesità o carnagione più scura.

L'autore della linea guida Anastasios G. Pittas, della Tufts University School of Medicine di Boston, ha dichiarato che "questa linea guida si riferisce a persone che sono altrimenti sane e non c'è una chiara indicazione per la vitamina D, come le persone con osteoporosi già accertata. Questa linea guida non è rilevante per loro".

Il presidente del panel Marie B. Demay, della Harvard Medical School, ha dichiarato che in effetti il panel è stato limitato dalla mancanza di prove di studi clinici randomizzati per rispondere a molte domande importanti. "C'è una scarsità di dati per quanto riguarda la definizione dei livelli ottimali e l'assunzione ottimale di vitamina D per la prevenzione di malattie spe-

cifiche... Ciò di cui abbiamo davvero bisogno sono studi clinici su larga scala e biomarcatori in modo da poter prevedere l'esito della malattia prima che accada".

Simeon I. Taylor, dell'Università del Maryland, Baltimora, ha espresso delusione per il fatto che il documento fosse limitato alle persone sane. "Pur riconoscendo le sfide nella gestione dello stato della vitamina D nei pazienti con diverse malattie, come la malattia renale cronica o la malattia infiammatoria intestinale, le nuove linee guida non forniscono una guida sufficiente per i medici praticanti su come gestire questi pazienti complessi". Inoltre, Taylor ha affermato che le linee guida "non considerano esplicitamente la letteratura che suggerisce che strategie di test alternative possono fornire informazioni più rilevanti sullo stato della vitamina D. Proprio come la variazione dei livelli di globulina legante la tiroide ha convinto gli endocrinologi a non fare affidamento sulla misurazione della tiroxina totale, la variazione interindividuale dei livelli di proteina legante la vitamina D deve essere presa in considerazione per interpretare le misurazioni dei livelli totali di 25(OH)D. Sarebbe stato utile considerare esplicitamente il possibile valore della misurazione degli indici di vitamina D indipendenti dalle proteine leganti la vitamina D".

- Demay MB, et al. *Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2024. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>

■ NOVITÀ REGOLATORIE

Horizon Scanning 2024: scenario dei medicinali in arrivo

In Europa, nel corso del 2023, 78 nuovi medicinali hanno ricevuto un parere positivo da parte del Chmp dell’Ema, di cui 43 contenenti nuove sostanze attive, 8 medicinali biosimilari, 14 equivalenti e 13 tra medicinali ibridi, autorizzati con la procedura del consenso informato e sostanze attive note.

Gli antineoplastici e immunomodulatori - destinati al trattamento di alcuni tipi di tumori solidi (quali il tumore della mammella, del polmone, dell’esofago e il colangiocarcinoma), del sangue (quali mieloma, linfoma e leucemia) e delle malattie autoimmuni - si confermano le categorie più rappresentate (complessivamente il 49.2%) tra i medicinali contenenti nuovi principi attivi autorizzati dall’Agenzia Europea per i Medicinali (Ema). Seguono, in ordine decrescente, i farmaci del sistema nervoso, gli antifettivi ad uso sistemico, inclusi i vaccini, i farmaci per le malattie del sangue e degli organi ematopoietici.

Sono alcune delle informazioni contenute nella 6^a edizione del Rapporto “Horizon Scanning: scenario dei medicinali in arrivo”, pubblicato dall’Agenzia Italiana del Farmaco. Il Rapporto ha lo scopo di fornire informazioni sui nuovi medicinali e sulle nuove estensioni delle indicazioni terapeutiche che hanno ricevuto un parere positivo

dell’Ema o che potrebbero averlo negli anni successivi.

Nel Rapporto sono stati inclusi solo medicinali costituiti da nuove sostanze attive, biosimilari ed equivalenti, per un totale di 63 nuovi medicinali, considerata l’esclusione di due medicinali ritirati dal titolare dopo il parere positivo del Chmp.

Nel corso del 2023 Ema ha autorizzato 20 medicinali orfani contenenti nuove sostanze attive, uno dei quali per terapie avanzate (nello specifico, terapia genica).

Inoltre, 78 nuove indicazioni di 69 medicinali già autorizzati hanno ricevuto un parere positivo dall’Ema. Il maggior numero di nuove indicazioni terapeutiche riguarda i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, che con 34 nuove indicazioni rappresentano il 43.6% del totale. Centoquattro sono invece i nuovi medicinali in valutazione presso l’Ema all’inizio del 2024, con parere atteso nel corso dell’anno: 65 sono farmaci contenenti nuove sostanze attive (di cui 24 sono medicinali orfani), 17 sono equivalenti e 22 sono biosimilari.

I più numerosi sono i medicinali nell’area terapeutica relativa all’oncologia e all’oncoematologia (28), seguiti dai medicinali per patologie ematologiche (13) e dai medicinali del sistema nervoso (10).

Risultano in valutazione anche 73

nuove indicazioni terapeutiche (relative a 69 medicinali già autorizzati), appartenenti alle seguenti aree principali: oncologia/oncoematologia, immunologia-reumatologia-trapianto, malattie infettive, neurologia/psichiatria, ematologia, pneumologia-allergologia, cardiovascolare, dermatologia.

Infine, 129 medicinali sono stati inizialmente ammessi al programma Prime, rivolto ai farmaci promettenti e ad elevato interesse per la salute pubblica, destinati a pazienti con esigenze di cura insoddisfatte, per i quali è previsto un supporto scientifico e normativo durante la fase dello sviluppo. Si tratta, per la maggior parte, di terapie avanzate di cui l’area oncologica è la più rappresentativa, seguita poi dalle aree di ematologia, endocrinologia-ginecologia-fertilità-metabolismo, neurologia e vaccini.

Il Rapporto Horizon Scanning è strutturato in tre parti:

- la prima parte fornisce informazioni sui nuovi medicinali e sulle nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già autorizzati che hanno ricevuto nel corso del 2023 un parere positivo all’Aic da parte del Chmp dell’Ema. In questa sezione è inoltre riportato il trend delle autorizzazioni dei medicinali negli ultimi 5 anni;
- la seconda parte riguarda i nuovi medicinali e le estensioni di indicazione di medicinali già autorizzati in valutazione, che potrebbero ricevere un parere da parte del Chmp dell’Ema nel corso del 2024;
- la terza parte presenta una panoramica sui medicinali ammessi al programma Prime (Priority Medicines) dell’Ema.

■ NUTRIZIONE

La Sinu divulga la quinta revisione dei Larn

Dopo dieci anni dall'ultima edizione ed un lavoro durato quattro anni, la Società Italiana di Nutrizione Umana (Sinu) ha presentato ufficialmente a Piacenza, nel corso del XLIV Congresso Nazionale, la V Revisione dei Larn - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana.

► **Le fonti utilizzate dagli esperti dei gruppi di lavoro**

Sono stati esaminati dati provenienti da 5 rilevazioni (Moli-Sani; Inhes; Oec/Hes e Hes; Pihma), i dati sui consumi raccolti con IV Scai - Studio sui Consumi Alimentari in Italia, svolto nell'ambito del programma Eu-Menu dell'Efsa (2022) e i nuovi valori di consumi e fonti alimentari del Crea-Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione.

"150 esperti, suddivisi in diversi Gruppi di Lavoro, hanno partecipato alla realizzazione di questo documento fondamentale per i programmi di sorveglianza nutrizionale, la promozione della ricerca sulla valutazione dello stato di nutrizione, la valutazione dei fabbisogni e gli effetti della malnutrizione per difetto o per eccesso, la formulazione di piani dietetici per singoli e per la ristorazione collettiva, le necessità relative all'etichettatura e alla fortificazione degli alimenti, la

valutazione delle innovazioni nell'ambito dell'industria alimentare e degli integratori. È stata esaminata ed elaborata una quantità enorme di dati, con l'obiettivo di aggiornare i valori di riferimento nutrizionali per la popolazione italiana, anche alla luce delle ultime indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms)", ha affermato la professoressa **Anna Tagliabue**, presidente Sinu.

► **Sempre più orientati a un apporto "plant-based"**

"Tra le principali novità, la nuova revisione ha previsto un orientamento sempre maggiore verso un'alimentazione plant-based, obiettivi di prevenzione per sale, zuccheri e grassi saturi ed ha esteso l'elenco degli alimenti inclusi nelle porzioni standard", ha aggiunto il professor **Pasquale Strazzullo**, Past-president Sinu.

In primo luogo, i nuovi Larn hanno previsto la revisione di un'enorme massa di nuovi dati sul metabolismo dei diversi nutrienti, le manifestazioni di carenza e di tossicità, i livelli di assunzione e la relazione tra questi ultimi ed il rischio di patologie cronico-degenerative, in particolare cardiovascolari e neoplastiche, principali cause di morte e di disabilità nel nostro Paese. Sono stati ridefiniti i pesi esemplari

per l'età evolutiva, adottando i valori definiti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità e condivisi dalla Società Italiana di Pediatria (Sip). In sintonia con le raccomandazioni della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (Sigg), sono state ridefinite anche le fasce d'età, che vanno adesso da 18 a 64 anni per l'adulto e da 65 anni in poi per la popolazione geriatrica.

Nel corso della Tavola Rotonda di presentazione sono stati illustrati i dati dell'ultimo rilevamento condotto dal Crea, a circa 15 anni di distanza dal precedente, circa i consumi e le fonti di nutrienti della popolazione italiana: questi nuovi dati sono diventati parte integrante della V Revisione dei Larn grazie alla disponibilità dei colleghi del Crea e sono stati particolarmente utili per la ri-definizione dei livelli di assunzione adeguata di alcuni nutrienti rispetto alla precedente edizione, con particolare riferimento ai livelli di assunzione di alcune vitamine (B2, B6, B7, folati, B12, vitamine A e K) e minerali (in particolare potassio, magnesio, calcio, fosforo, rame e selenio).

► **Ridefiniti i valori dei fabbisogni medi in base a sesso ed età**

I valori di riferimento per l'apporto energetico sono stati espressi anche in questa nuova edizione come fabbisogni medi di specifici gruppi distinti per età e sesso e sono riportati secondo esempi dimostrativi in base alla statura e al peso, considerando i livelli di attività fisica (Laf) che variano da uno

stile di vita sedentario, ad uno anche molto attivo. I livelli sono stati di fatto ridefiniti per quanto riguarda l'età evolutiva, data l'adozione dei nuovi pesi esemplificativi mutuati dai valori definiti dall'Oms.

► Come è variato l'apporto proteico della dieta

Per quanto riguarda l'apporto proteico, pur mantenendo invariata l'assunzione di riferimento per la popolazione rispetto alla precedente edizione (cioè 0.9 g/kg al giorno), è stato ampliato l'intervallo di riferimento rispetto all'apporto energetico, passando dal 12-18% al 12-20% dell'energia totale della dieta. Si è intervenuti anche sui valori di riferimento nell'età evolutiva allineando la raccomandazione sulle proteine con i documenti di consenso pediatrici, anche in funzione dei nuovi pesi esemplificativi. Si può parlare di fatto di una vera e propria evoluzione culturale laddove è stata sottolineata l'importanza di un'inclusione più generosa di fonti proteiche vegetali, a fronte di quelle

di origine animale nella dieta, in ragione di nuove evidenze riguardo la mortalità, ma anche e soprattutto la sostenibilità della produzione di alimenti.

► Assunzione di zuccheri semplici e grassi saturi

Circa gli altri macronutrienti, sono stati ribaditi i limiti di riferimento per l'assunzione di zuccheri semplici (non oltre il 15% dell'energia totale) e di grassi saturi (meno del 10%), come obiettivi nutrizionali per la prevenzione soprattutto delle malattie di tipo cardiometabolico: è stato eliminato, invece, rispetto alla precedente edizione, il limite di 300 mg al giorno per il colesterolo, alla luce degli studi e delle relative meta-analisi che hanno evidenziato la scarsa importanza relativa dell'assunzione di colesterolo rispetto a quella dei grassi saturi, cui esso è strettamente legato.

► Le porzioni standard di alimenti e bevande

Il lavoro di individuazione e di definizione delle porzioni standard dei vari tipi di alimenti e bevande - coordinato dalla dottoressa **Giulia Cairella**, già vice-presidente Sinu e dal compianto Dr. **Andrea Ghiselli** (Crea-Alimenti e Nutrizione) - è di evidente importanza ai fini della preparazione di Linee Guida per la sana alimentazione, per l'esecuzione di inchieste alimentari e per la corretta etichettatura degli alimenti. È parimenti opportuno che la definizione della porzione (serving size) venga definita in un documento ufficiale di

esperti quale sono i Larn. In questa revisione è stato ampliato l'elenco degli alimenti anche attraverso l'inserimento di alimenti tradizionali di diverse culture entrati ormai nelle abitudini alimentari degli Italiani. Anche in questa revisione, la porzione standard viene "tradotta" in una misura domestica comune (tazza, cucchiaino, pezzo, fetta, frazione, ecc.) per suggerire, quando possibile, degli esempi pratici sia al produttore, che al professionista della salute e per facilitare la comprensione dell'entità della porzione standard nel singolo individuo. Per la prima volta sono inserite le variazioni in peso delle porzioni standard di alcuni alimenti da crudi a cotti, informazione rilevante sia per la dietoterapia, che per la ristorazione collettiva e una tabella di confronto tra la porzione standard e le quantità suggerite (porzioni indicative) nell'età evolutiva, per facilitare l'utilizzo della porzione standard nell'elaborazione dei programmi dietetici in questa fascia di età.

Come per le edizioni precedenti, il processo di elaborazione della V revisione dei Larn si è svolto nella piena autonomia e indipendenza della Sinu rispetto a qualsiasi tipo di interesse non strettamente scientifico, senza usufruire di alcun tipo di sponsorizzazione o finanziamento esterno da fonte pubblica o privata. La nuova edizione dei Larn può essere prenotata fin d'ora attraverso il sito dell'editore Biomedica (<https://www.biomedishop.net/>), che ha affiancato la Sinu in modo efficiente e puntuale.



■ PSICHIATRIA

C'è una relazione causale tra depressione e diabete di tipo 2

La depressione è un disturbo dell'umore caratterizzato da un basso umore/motivazione e pensieri anomali, in cui le persone possono arrivare a tentare il suicidio o a sperimentare pensieri negativi e disperazione, sia a breve che a lungo termine. La depressione colpisce il 2%-21% della popolazione generale, con i più alti tassi nei Paesi europei e i più bassi nei Paesi asiatici.

L'umore depressivo è presente anche nel disturbo bipolare (episodi depressivi). La prevalenza del disturbo depressivo maggiore (depressione unipolare) è 3.5 volte più comune del disturbo dello spettro bipolare. La presentazione clinica degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare è sostanzialmente diverso da quello del disturbo depressivo maggiore. Tuttavia, gli antidepressivi hanno poca o nessuna efficacia in merito agli episodi depressivi nei disturbi bipolari. La depressione, inoltre, aumenta il rischio di sviluppare malattie cardiometaboliche tra cui obesità, insulino-resistenza (IR), diabete di tipo 2 e infarto del miocardio.

Una recente review narrativa discute la potenziale connessione tra depressione e diabete di tipo 2 (DT2) in relazione a fattori neurotrofici e cambiamenti a livello cellulare e subcellulare. La depressione può

aumentare la probabilità di sviluppare insulino-resistenza e DT2 e il DT2 può aumentare il rischio di progressione della depressione. Inoltre, i dati attuali indicano che il trattamento della depressione con antidepressivi può aiutare a migliorare la regolazione della glicemia. La resistenza all'insulina cerebrale potrebbe essere il percorso principale che collega queste due condizioni. È importante concentrarsi sulla diagnosi precoce del diabete di tipo 2, tenere traccia dell'indice di massa corporea e considerare l'uso di farmaci antidiabetici che possono anche avere effetti antidepressivi per aiutare a prevenire l'insorgenza della depressione.

Quest'ultimo è un disturbo dell'umore che può aumentare il rischio di sviluppare insulino-resistenza (IR) e diabete di tipo 2 e viceversa. Tuttavia, il percorso meccanicistico che collega la depressione e il DT2 non è completamente chiarito. Lo scopo di questa revisione narrativa, quindi, è stato quello di discutere il possibile legame tra depressione e DT2. La coesistenza di DT2 e depressione è due volte più grande rispetto all'insorgenza di entrambe le condizioni in modo indipendente. L'iperglicemia e la dislipidemia promuovono l'incidenza della depressione aumentando l'infiammazione e riducendo la serotonina cerebrale

(5-idrossitriptamina [5HT]). La disregolazione della segnalazione dell'insulina nel DT2 altera la segnalazione 5HT del cervello, portando allo sviluppo della depressione. Inoltre, la depressione è associata allo sviluppo di iperglicemia e scarso controllo glicemico. Lo stress psicologico e la depressione favoriscono lo sviluppo del diabete di tipo 2. In conclusione, il DT2 potrebbe essere un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo della depressione attraverso l'induzione di reazioni infiammatorie e stress ossidativo che influenzano la neurotrasmissione cerebrale. Inoltre, lo stress cronico nella depressione può indurre lo sviluppo del DT2 attraverso la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e aumentare i livelli di cortisolo circolante, che innesca IR e DT2.

• *Khawagi WY, et al. Depression and type 2 diabetes: A causal relationship and mechanistic pathway Diabetes Obes Metab 2024; 1-14. DOI: 10.1111/dom.15630*



■ **TERAPIA**

Test diagnostici identificano l'antibiotico efficace

Rapidi, precisi e affidabili. Grazie a test diagnostici innovativi è oggi possibile individuare, nel giro di poche ore, non solo gli agenti patogeni responsabili di un'infezione, ma anche a quali farmaci sono sensibili. Utilizzati in maniera appropriata, questi nuovi strumenti diagnostici potrebbero ridurre i decessi per infezioni resistenti agli antibiotici di ben il 30% permettendo di individuare in tempi rapidi il farmaco idoneo.

Questo si tradurrebbe per il nostro Paese in circa 3.300 vite salvate ogni anno. Ne sono convinti gli esperti riuniti in occasione della presentazione del nuovo Polo di Ricerca & Sviluppo di bioMérieux, a Bagno a Ripoli in provincia di Firenze. Un investimento che apre uno spazio nuovo nella ricerca in Italia in questo ambito. L'Italia è infatti considerata "maglia nera" in Europa per antibiotico-resistenza con ben 11mila decessi registrati in un anno. Il nuovo hub di Bagno a Ripoli, su cui bioMérieux ha puntato 9 milioni di euro, ha l'obiettivo di individuare e mettere a punto nuove soluzioni diagnostiche in grado di contrastare l'emergenza "supermicrobi".

Inoltre, la multinazionale della diagnostica prevede di portare

nello stabilimento toscano la produzione del Vitek MS Prime, un sistema di diagnostica di ultima generazione basato sulla spettrometria di massa che consente di individuare rapidamente le specie microbiche presenti in un campione biologico.

"Nell'Unione Europea più di 670mila infezioni sono dovute a batteri resistenti agli antibiotici, mentre circa 33mila persone muoiono come diretta conseguenza di queste infezioni. - sottolinea **Maurizio Sanguinetti**, direttore del Dipartimento Scienze di Laboratorio e infettivologiche, direttore della Uoc Microbiologia, Policlinico Universitario A. Gemelli Irccs, ordinario di Microbiologia all'Università Cattolica - L'Italia è il primo paese europeo per numero di morti per l'antibiotico-resistenza, un terzo dei quali prevenibili grazie a un approccio proattivo all'individuazione e al trattamento mirato di agenti patogeni resistenti".

Oggi, infatti, la sola prevenzione non basta più. "Siamo arrivati al punto che per contrastare l'avanzata dei cosiddetti 'super-microbi', batteri e funghi che hanno imparato a resistere a molti degli attuali trattamenti disponibili, abbiamo bisogno di ricorrere a strategie diagnostiche innovative e

all'avanguardia, che consentono di individuare in tempi rapidi farmaci in grado di sconfiggerli. - evidenzia **Pierangelo Clerici**, presidente dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (Amcli) - Secondo le nostre stime con questi nuovi test diagnostici si potranno ridurre i decessi di oltre il 30%".

Il vantaggio non riguarda solo vite umane risparmiate, ma anche risorse economiche che il Servizio Sanitario Nazionale potrebbe investire diversamente per migliorare la sua risposta ai bisogni di salute.

"L'antibiotico-resistenza e le infezioni correlate all'assistenza hanno un impatto enorme sul nostro sistema sanitario nazionale. - spiega **Gian Maria Rossolini** professore ordinario di Microbiologia e Microbiologia Clinica all'Università degli Studi di Firenze e direttore dell'Unità Operativa di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi - Si stima che ogni anno siano responsabili di 2.7 milioni di ricoveri per un costo diretto complessivo che ammonta a circa 2.4 miliardi di euro".

All'interno dell'Innovation Power House si troveranno una camera semi-anechoica che permette di effettuare delle prove di compatibilità elettromagnetica sugli strumenti, in fase di prototipazione e sviluppo, una camera climatica usata per simulare le condizioni ambientali alle quali i sistemi elettronici possono essere sottoposti durante l'uso normale, oltre a un laboratorio biologico.

Progressi della genetica medica tra realtà, aspettative e false promesse

La genetica consente ormai di realizzare diagnosi, soprattutto di malattie rare, che prima richiedevano pellegrinaggi che talvolta duravano anni, ma anche di conoscere alcune caratteristiche relative allo stile di vita, di orientare terapie, o di curare patologie ritenute senza speranza fino a qualche tempo fa. Ma occhio a non indugiare in esami le cui conclusioni sono inutili e incomplete

Livia Tonti

La genetica medica è da sempre, da quando è nata, considerata materia affascinante e misteriosa, con la sua potenzialità di andare a indagare quello che alcuni indicano come il codice della vita. E negli ultimi anni ha goduto di straordinari progressi, che l'hanno collocata fra le discipline centrali in ambito diagnostico e anche terapeutico. Nel frattempo, con il procedere delle conoscenze e delle opportunità, sono aumentati proporzionalmente anche i rischi di eccessi, e la necessità di fare considerazioni sia mediche che etiche. Ne abbiamo parlato con **Paolo Gasparini**, Professore di Genetica Medica presso l'Università di Trieste e Responsabile del Servizio di Genetica Medica dell'Ospedale Burlo Garofolo di Trieste, nonché Presidente della Società italiana di genetica umana (Sigu) e membro del Chmp dell'Em.



Professor Gasparini, negli ultimi decenni la genetica medica ha fatto straordinari progressi. Quale ruolo gioca oggi nella pratica clinica?

“ Il ruolo che oggi ha assunto la genetica medica è fondamentale. Per esempio, le tecnologie di analisi dell'esoma, la parte più funzionalmente attiva del genoma, e quella del genoma stesso, sono diventate diagnostica di routine, non solo nel settore delle malattie genetiche, ma anche in ambiti diversi, come la cardiologia e la neurologia. La diagnostica genetica è ora alla base anche delle scelte terapeutiche. Mi riferisco all'oncologia, ma anche a tutta una serie di farmaci che, conoscendo le caratteristiche genetiche del soggetto, possono essere indirizzati specificamente a coloro che hanno la possibilità di rispondere



Il Prof. Paolo Gasparini ha conseguito la laurea in Medicina presso l'Università di Torino nel 1985, e la specializzazione in Ematologia (1988) e Genetica Medica (1992) presso l'Università di Verona.

È professore di Genetica Medica e Direttore Vicario del Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute presso l'Università di Trieste, dove anche è Coordinatore del Dottorato in Medicina Personalizzata e Terapie Innovative, e Direttore della Scuola di Specializzazione in Genetica Medica. Presso l'IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo di Trieste dirige la SC di Genetica Medica, la SC di Diagnostica Avanzata Traslazionale, e il Dipartimento di Servizi e Diagnostica Avanzata. Nella sua carriera ha contribuito alla mappatura, alla clonazione e all'identificazione di geni responsabili per diverse malattie ereditarie. La sua attività di ricerca si incentra sull'identificazione di geni legati a malattie ereditarie e malattie metaboliche mitocondriali, sulla comprensione delle basi genetiche della funzione e della perdita dell'udito, sull'invecchiamento, sulla genetica dei sensi, sulle preferenze alimentari e le loro implicazioni sulla salute.

È coinvolto in diverse collaborazioni scientifiche e copre prestigiosi incarichi a livello nazionale e internazionale, fra i quali: Presidente della Società Italiana di Genetica Umana, Rappresentante dei Clinici al Committee for Advanced Therapies dell'Em, rappresentante italiano al Comitato dei Prodotti Medicinale per Uso Umano dell'Em e membro del Comitato Scientifico della testata giornalistica OMaR, Osservatorio Malattie Rare.

Ha ricevuto prestigiosi riconoscimenti, sia in Italia che all'estero, per la sua attività professionale e di ricerca, e nel 2021 gli è stato consegnato il Premio Medicina Italia, per il suo contributo all'acquisizione di conoscenze nel campo della genetica umana e medica.

in maniera efficace. E non solo: per alcune malattie genetiche oggi esiste una vera e propria cura, attraverso la terapia genica o le terapie cellulari. In altri casi esiste la possibilità di offrire trattamenti più efficaci anche per malattie ereditarie attraverso la procedura che viene chiamata *riposizionamento di farmaci*, in cui cioè molecole che sono già disponibili sul mercato con una indicazione possono, se dimostrate efficaci, anche essere utili in altre malattie ”.

I test genetici stanno avendo un ruolo sempre maggiore in molti ambiti: quali sono, a suo giudizio, quelli in cui sono maggiormente indicati e quelli in cui possono rivelarsi totalmente inutili?

“ I test genetici sono fondamentali per moltissimi aspetti, non solo della medicina, ma anche riguardanti lo stile di vita: dipendenza da fumo, dipendenza da alcol, preferenze alimentari. Per esempio, ognuno di noi ha una diversa percezione dei sapori e questo è geneticamente determinato. Saperlo in anticipo permette di gestire meglio cambiamenti rilevanti dell'alimentazione, come per esempio lo svezzamento.

Accanto a questo mondo di test utili, ce n'è anche uno in cui non è tanto il test in sé ad essere inutile, ma le conclusioni che ne possono essere tratte. Tra le offerte delle analisi da parte di laboratori privati spesso viene proposta una serie di test per elaborare score di rischio di malattie multifattoriali come diabete, obesità, sovrappeso, malattie neuropsichiatriche. Questi sono molto fallaci, al momento, perché la ricerca va a identificare soprattutto i cosiddetti *bad genes* cioè i geni cattivi tralasciando l'identificazione di *good genes*, che proteggono dalla malattia. Inoltre non si conoscono ancora molto bene le relazioni dei geni tra loro e di questi con l'ambiente ”.



Perché oggi fare un test genetico?

“ Perché nella stragrande maggioranza dei casi i test genetici portano a diagnosi molto chiare, o alla conclusione di percorsi che spesso sono dei veri e propri pellegrinaggi da un centro all'altro alla ricerca di diagnosi per malattie rare o ultra rare. Possono essere utili anche per definire fattori di rischio per esempio per patologie cardiovascolari. Se correttamente filtrati dallo specialista in genetica medica, i test genetici e genomici sono oggi una risorsa fondamentale per una corretta pratica clinica e medicina personalizzata ”.



Per quanto riguarda i test per le malattie genetiche, che impatto hanno sulla diagnosi e soprattutto sulle possibilità di cura?

“ Sulle malattie genetiche i test sono fondamentali perché portano alla possibilità di fare una diagnosi che fino a poco tempo fa era impensabile. Oggi l'analisi dell'esoma o del genoma permette di raggiungere risultati positivi in moltissimi casi in cui prima era impossibile. E anche per la cura, come dicevo prima: spesso oggi è necessario un test genetico per indirizzare in maniera corretta la terapia di malattie ereditarie o genetiche, ma anche per ridurre gli effetti collaterali di farmaci per malattie non necessariamente ereditarie ”.



Facendo un test genetico, nel momento in cui si intraprende un certo tipo di cura, si potrebbe prevedere se quella persona ha già una certa predisposizione ad alcuni eventi avversi e quindi orientare la terapia...

“ Certo che sì. La farmacogenetica e la farmacogenomica si occupano di questo e in alcuni casi le

IL GUSTO È UNA QUESTIONE DI GENETICA

La percezione dei gusti è geneticamente determinata, come rilevato anche da diversi studi del professor Gasparini, che spiega: “Particolarmente nota è per esempio la percezione del gusto amaro. Ci sono mutazioni di un recettore dell'amaro in cui la tipica classificazione AA, AB e BB degli alleli (in cui gli AA non sentono l'amaro, gli AB lo sentono moderato, i BB lo sentono in maniera molto intensa) fa sì che le scelte alimentari dei tre gruppi siano completamente diverse. In particolar modo sono molto diverse quelle degli AA verso i BB: questi ultimi non sono in grado di accettare né cibi né bevande amare, come

l'acqua tonica, il pompelmo, il cioccolato fondente, il caffè, le cicorie, i broccoli, i cavolfiori, ecc. Durante lo svezzamento, che è il passaggio da una dieta dolce a una non più dolce, i bambini che ci mettono più tempo a svezzarsi, sono spesso quelli che sono molto sensibili all'amaro e hanno difficoltà ad adattarsi a una dieta che non è dolce. Si tratta di un classico esempio di genetica applicata allo stile di vita, ma con delle ricadute anche mediche, perché se lo si sapesse in anticipo, basterebbe dare indicazioni alla mamma, per esempio di aggiungere alla zuppa un'alimento dolce come la zucca, per risolvere il problema”.

linee guida internazionali invitano esplicitamente a eseguire il test genetico prima di iniziare un certo tipo di terapia ”.



Quali sono le implicazioni etiche legate ai test genetici e quali i doveri deontologici dei professionisti della salute?

“ C’è sicuramente una forte attenzione a tutti gli aspetti etici, perché si pensa a una possibile discriminazione, ma nel momento in cui si realizza che non esiste il soggetto “geneticamente sano”, anche il problema della discriminazione cade. Se per esempio facessi il mio genoma o il suo, troverei molto probabilmente dei fattori di rischio, infatti siamo tutti portatori sani per un certo numero di malattie recessive ed anche di una qualche pre-disposizione genetica a malattie complesse. Non esistendo il sano, di fatto non ha motivo di esistere neanche la discriminazione ”.



Oltre a questa possibilità, c’è anche il fatto magari di proporre test genetici per malattie che non si possono curare.

“ Questo è un altro aspetto, e riguarda l’opportunità della comunicazione di una predisposizione. Per esempio ci sono patologie a esordio tardivo, di cui si potrebbe sapere alla nascita la presenza di una predisposizione. Dove venga riscontrata - ricordo che avere una predisposizione non significa essere sicuri di contrarre la malattia - penso per esempio al sovrappeso, all’obesità, o a certi tumori, verso cui posso mettere in essere tutta una serie di comportamenti di prevenzione - perché non comunicare? Diverso è dove vi sia la certezza, cioè sapere al primo giorno di vita che a 50 anni si avrà una demenza. In questi casi la situazione è molto più complicata, ma in genere in questi casi c’è anche una storia familiare, c’è già un genitore o un parente con lo stesso problema. A quel punto si potrà dire alla persona: “sì, sarai come tuo nonno, o no, non lo sarai”. Va sempre detto che, certamente, è pesante avere questo tipo di informazioni, però saperle, nella prospettiva che in 40 o 50 anni la medicina produce una quantità

di conoscenze aggiuntive e di terapie, significa essere pronti a riceverle ”.



Come si immagina l’evoluzione di questo settore nei prossimi dieci anni?

“ Ci sono due campi nei quali probabilmente avverranno i maggiori progressi. Il primo riguarda il fatto che, siccome i costi per la produzione di dati di un intero genoma sono ormai scesi a livelli molto bassi- parliamo di poche centinaia di euro- sarà possibile, anziché fare tutta una serie di test genetici nel corso della propria vita, fare il genoma alla nascita. Questo potrà diventare la nostra carta d’identità, che poi potrà essere utilizzata nel corso degli anni per andare a recuperare le informazioni che via via potranno servire. Il secondo aspetto è che si amplieranno le terapie, cellulari, genomiche e geniche, in particolare modo con l’utilizzo del cosiddetto *genome editing*, come anche la possibilità di realizzare sempre più sofisticati clinical trial di *drug repurposing*, cioè di riposizionamento di farmaci ”.

Da circa un anno è entrato a far parte del Comitato per i medicinali ad uso umano dell’Ema (Chmp).

La farmacologia sta diventando sempre più mirata, con bersagli specifici, molecole ad alto impatto tecnologico e con costi elevatissimi.



Come si orienta un decisore quando deve esprimere una valutazione sull’approvazione o meno di una terapia innovativa?

“ Il settore delle terapie è estremamente ampio ed eterogeneo, ed è per questo che ogni nazione presso il Chmp ha un proprio delegato, che è supportato da un team di esperti delle agenzie nazionali in grado di valutare aspetti quali qualità, non clinica, clinica e di produzione. In tutto questo, il criterio che determina le scelte è il rapporto rischi-benefici: se i benefici superano largamente i rischi, indipendentemente che si tratti di una terapia tradizionale o innovativa, il farmaco ha delle ottime probabilità di venire approvato ”.

Congresso Asco 2024: le nuove direzioni dell'oncologia

Tumore della mammella, carcinoma polmonare e melanoma sono tra le aree dell'oncologia che stanno registrando i maggiori progressi. Dall'ultimo congresso degli oncologi clinici americani arrivano nuove evidenze, che spalancano la strada alla visione di nuovi orizzonti di ricerca e di cura

Livia Tonti

Si è recentemente conclusa l'edizione 2024 del congresso dell'American Society of Clinical Oncology (Asco), tenutasi a Chicago. Sono stati ventinove i trial clinici presentati al meeting, che hanno riguardato un'ampia moltitudine di argomenti su diverse patologie oncologiche. Tra questi, gli studi più significativi, che hanno il potenziale di modificare la pratica clinica nel prossimo futuro, riguardano essenzialmente il Ca mammario, il Ca del polmone e il melanoma.

► Cancro della mammella

I risultati dello studio di fase **III DESTINY-Breast06** hanno dimostrato che il trattamento con trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) è associato a un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (Pfs) rispetto alla chemioterapia standard in pazienti con Ca della mammella metastatico Hr+ ed Her2 basso o ultrabasso, dopo progressione della malattia e terapia endocrina (Curigliano et al. 2024). Dall'analisi primaria, è infatti emerso che T-Dxd ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 38% rispetto alla chemioterapia in pazienti con bassa

espressione di Her2 ($p < 0.0001$). La Pfs mediana è stata di 13.2 mesi nel braccio trastuzumab deruxtecan rispetto a 8.1 mesi per la chemioterapia (5.1 mesi in più).

Nelle pazienti con espressione bassa di Her2, il tasso di risposta obiettiva (Orr, Regressione obiettiva, completa o parziale, della neoplasia primaria e/o delle sue metastasi) è stato del 56.5% nel gruppo trattato con T-Dxd rispetto al 32.2% del gruppo chemioterapia. Nella popolazione complessiva dello studio, l'Orr è stato del 57.3% per T-Dxd rispetto al 31.2% con chemioterapia; nelle pazienti con espressione di Her2 ultrabassa l'Orr è stato rispettivamente del 61.8% rispetto al 26.3%. Sono state registrate anche risposte complete: 13 pazienti nel braccio T-Dxd (9 pazienti con bassa espressione di Her2 e 4 nel sottogruppo con Her2-ultrabasso). Non sono state osservate invece risposte complete nel braccio chemioterapia.

» **Calcolare il rischio di recidive.** Sempre nell'ambito dei tumori della mammella, uno studio ha puntato l'attenzione sulle possibilità di ottenere elementi predittivi sul rischio di recidiva prima di iniziare il trattamento.

Una strategia individuata a questo

scopo è rappresentata dal rilevamento basato sul Dna tumorale circolante (ctDna) della malattia molecolare residua (Mrd). Uno studio di Garcia-Murillas et al. ha profilato le pazienti con patologia in fase iniziale con una piattaforma ctDna ultrasensibile basata sul sequenziamento dell'intero genoma, correlando i risultati con gli esiti clinici. In questa ricerca è stato rilevato ctDna al basale prima del trattamento nel 97.8% delle pazienti. Il 40% di tutti i rilevamenti di ctDna rientravano nell'intervallo ultrabasso <100 ppm.

Ad un follow-up mediano di 76 mesi dall'ingresso nello studio, il rilevamento di ctDna al basale è risultato associato a un alto rischio di recidiva futura e sopravvivenza globale ridotta, con un tempo medio dal rilevamento del ctDna alla recidiva clinica di 12.5 mesi. Nessuna paziente non rilevata con ctDna ha avuto recidive durante il follow-up. Per le pazienti in cui il ctDna non era stato rilevato al punto di riferimento post-chirurgico, il 94% non ha avuto recidive.

Il forte valore predittivo negativo al punto di riferimento suggerisce un potenziale utilizzo negli studi di de-escalation. Sono in corso diversi studi prospettici interventistici

per valutare se il trattamento basato sul rilevamento della Mrd migliora i risultati.

► **Tumore del polmone**

Negli ultimi anni si è registrato un cambio radicale nell'approccio di questa forma tumorale, a partire dal fatto che l'aumentare delle conoscenze ha fatto sì che ad ora ne siano riconosciuti decine di tipi diversi, con ripercussioni anche sulla scelta terapeutica.

» **Tumore polmonare non a piccole cellule (Nslc).** Nello studio LAURA l'aggiunta di osimertinib (Osi) dopo chemio-radioterapia definitiva in pazienti con Nslc non reseccabile stadio III con Egfr mutato (EGFRm) è risultata associata a un miglioramento statisticamente e clinica-

mente significativo della Pfs (media: 39.1 mesi nel gruppo Osi vs 5.6 mesi nel gruppo placebo, Pbo) (figura 1); il tasso di Pfs a 12 mesi è stato del 74% (Osi) vs 22% (Pbo); a 24 mesi è stato del 65% (Osi) vs 13% (Pbo) (Ramalingam SS, et al. 2024).

L'analisi ad interim della sopravvivenza totale ha mostrato una tendenza a favore dell'Osi: Hr 0.81. L'81% dei pazienti del braccio Pbo ha poi ricevuto Osi alla progressione di malattia.

» **Tumore polmonare a piccole cellule (Ls-Sclc).** Il trial ADRIATIC ha invece riguardato il tumore del polmone a piccole cellule in pazienti con malattia non metastatica (Spigel DR, et al. 2024). Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con

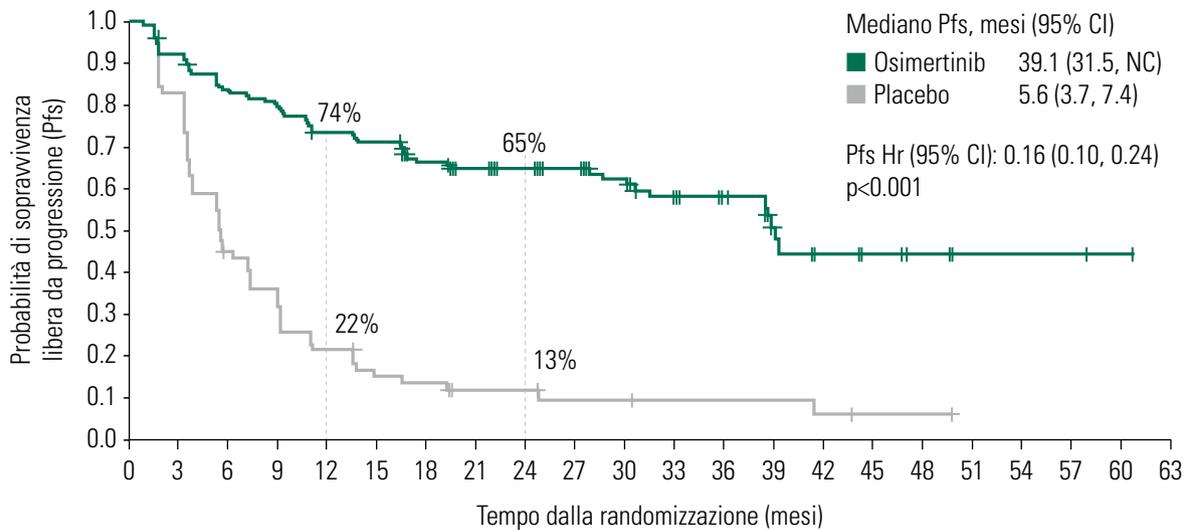
Pbo, di fase 3, che ha valutato durvalumab (D) ± tremelimumab (T) come terapia di consolidamento per i pazienti che non erano progrediti dopo chemio-radioterapia (cCrt).

Nella prima analisi intermedia pianificata, la durata mediana del follow-up per Os e Pfs è stata rispettivamente di 37.2 e 27.6 mesi. L'Os è stata significativamente migliorata con D rispetto a Pbo (Hr 0.73; p=0.0104; Os mediana 55.9 vs 33.4 mesi; tasso di Os a 24 mesi: 68.0% vs 58.5%; tasso di Os a 36 mesi: 56.5% vs 47.6%).

Anche la Pfs è risultata significativamente migliorata con D vs Pbo (Hr 0.76; p=0.0161; Pfs mediana 16.6 vs 9.2 mesi; tasso di Pfs a 18 mesi 48.8% vs 36.1%; tasso di Pfs a 24 mesi 46.2% vs 34.2%).

FIGURA 1

Nslc: sopravvivenza libera da progressione in pazienti trattati con osimertinib vs placebo (Bicr)



Osimertinib	143	127	114	109	99	96	83	76	69	61	49	37	28	16	9	6	4	2	2	2	1	0
Placebo	73	59	31	25	15	10	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0

Blinded Independent Central Review (Bicr): approccio utilizzato negli studi clinici oncologici, in cui revisori radiologici indipendenti valutano le immagini dei soggetti senza conoscere i dati clinici del paziente e le decisioni terapeutiche

► **Melanoma**

Nello studio internazionale di fase 3 NADINA, pazienti con melanoma di stadio III nodale, resecabile, macroscopico, sono stati randomizzati a ricevere:

- 2 cicli di terapia neoadiuvante con ipilimumab (Ipi) + nivolumab (Nivo) seguiti da dissezione linfonodale terapeutica (Tlnd) e, in caso di non raggiungimento di una risposta patologica maggiore (Mpr), terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib (Dab/Tram) per 46 settimane oppure 11 cicli di terapia adiuvante con Nivo (pz senza mutazione Braf) oppure
- Tlnd seguiti da 12 cicli di terapia adiuvante con Nivo [Blank CU, et al. 2024].

A un follow-up mediano di 9.9 mesi, si sono verificati significativamente meno eventi nel braccio neoadiuvante rispetto al braccio adiuvante (Hr 0.32; $p < 0.0001$) e tassi stimati di Efs (sopravvivenza senza eventi) a 12 mesi dell'83.7% rispetto al 57.2% a favore del braccio neoadiuvante.

Nel sottogruppo melanoma Braf mutato, i tassi di Efs stimati sono

stati dell'83.5% e 52.1% rispettivamente per il trattamento neoadiuvante rispetto a quello adiuvante, mentre nel sottogruppo con Braf wildtype (non mutato) i tassi sono stati dell'83.9% e del 62.4% rispettivamente.

Si tratta del primo studio di fase 3 a valutare l'immunoterapia neoadiuvante rispetto alla terapia standard nel melanoma ed è anche il primo studio di fase 3 in oncologia a valutare un regime neoadiuvante costituito dalla sola immunoterapia. Su questa base gli Autori concludono che il trattamento neoadiuvante Ipi+Nivo, seguito da un trattamento adiuvante basato sulla risposta, è in grado di determinare un miglioramento dell'Efs statisticamente significativo rispetto a Nivo come adiuvante e dovrebbe essere considerato come nuovo trattamento standard nel melanoma macroscopico in stadio III.

► **Aspetti nutrizionistici**

Lo stato nutrizionale dei pazienti con cancro avanzato sembra avere un impatto sull'attività delle cellule

immunitarie contro le cellule tumorali. Uno studio osservazionale italiano riportato nella poster session (Pecci F, et al. 2024) ha esplorato il ruolo prognostico dello stato nutrizionale e della composizione corporea (Bc) nei pazienti con NsclC avanzato trattati con inibitori del checkpoint immunitario.

Ad un follow-up mediano di 22.3 mesi, i pazienti caratterizzati da un buono stato nutrizionale, avevano una Pfs più lunga (Hr 0.28; $p < 0.001$) e un'Os più lunga (Hr 0.32; $p = 0.002$) rispetto a quelli con uno stato nutrizionale scarso. Analoga osservazione è stata fatta per i pazienti con un buon apporto giornaliero di fibre (≥ 20 g), per cui è stata riscontrata una Pfs più lunga del 52% ($p = 0.02$) rispetto a quelli con un basso apporto di fibre (< 20 g). Considerando le caratteristiche della Bc, non è stata riscontrata alcuna differenza statistica in termini di risultati clinici in base al Bmi, suggerendo la necessità di migliorare la valutazione dei pazienti in termini di fenotipi nutrizionali e Bc prima dell'inizio della terapia.



**IL COMMENTO DI ROSSANA BERARDI:
"SEMPRE PIÙ VERSO UN'ONCOLOGIA DI PRECISIONE"**

Sui dati presentati al congresso Asco, abbiamo chiesto un commento a chi vi era presente, la professoressa **Rossana Berardi**, Ordinario di Oncologia all'Università Politecnica delle Marche - Aou delle Marche: "Le novità sono state tante e vengono in parte applicate nella pratica clinica già dai giorni immediatamente successivi; in alcuni casi la ricerca guarda più lontano".

"Questo in particolare è stato un anno importante per l'oncologia toracica -spiega Berardi.

In plenaria sono stati presentati due lavori, uno dei quali addirittura ha catturato una standing ovation in sala". Si tratta dello studio Laura, che ha valutato osimertinib sul tumore polmonare NsclC in

stadio localmente avanzato dopo chemio, radioterapia.

Non solo: "Un altro esempio di settore in cui ci sono stati importanti passi avanti è il Ca della mammella. Lo studio Destiny Breast06, che è andato a valutare un anticorpo farmaco coniugato, il trastuzumab deruxtecan, nelle pazienti con tumore mammario con un'espressione bassa o ultra bassa della proteina Her2, è un trial che guarda al presente ma anche al futuro, con una nuova classe di farmaci: gli anticorpi farmaco coniugati, che uniscono la vecchia tecnologia, la chemioterapia, a farmaci intelligenti, biologici, anticorpi monoclonali che vanno a colpire miratamente il bersaglio". "Questa -aggiunge la professoressa- è la tendenza verso cui si muove la ricerca in ambito oncologico, quella di una medicina sempre più precisa, un'oncologia di precisione".



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Rossana Berardi

Impatto del Covid-19 nei pazienti con danno renale

Per i pazienti con patologie renali l'infezione da SARS-CoV-2 è particolarmente pericolosa. Vaccinazioni, antivirali e anticorpi monoclonali sono considerati gli strumenti più efficaci per prevenirla o gestirla, oltre ad accorgimenti organizzativi

A cura di **Mario Salomone**

Membro Consiglio Direttivo Società Italiana di Nefrologia (SIN)

La pandemia da SARS-CoV-2 (Covid-19) ha avuto (e in parte ancora ha) pesanti ripercussioni in vari ambiti della società. La pandemia ha causato un grande stress sui sistemi sanitari e molte morti soprattutto nelle fasce di popolazione più anziane e nei pazienti con comorbidità cliniche. Tra questi, i pazienti con vari tipi di danno renale e insufficienza renale cronica sono una delle categorie che ha pagato il prezzo più alto in termini di morbilità e mortalità.

I pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sono più spesso anziani e con elevata frequenza di fattori comorbidi (spesso causa, ma anche conseguenza del danno renale). Ad esempio, il rischio cardiovascolare è almeno 10 volte superiore nel paziente in dialisi rispetto alla popolazione generale; i pazienti con IRC sviluppano spesso complicanze di tipo cardiovascolare come conseguenza dell'insufficienza d'organo.

Il virus ha anche determinato un incremento dei casi di insufficienza renale acuta (danno tubulare diretto causato dal virus e danno secondario alla "tempesta citochini-

ca" legata alla risposta immunitaria all'infezione virale) ed alcuni autori ipotizzano un incremento del numero dei pazienti che giungeranno con quadri di IRC avanzata e necessità di trattamento sostitutivo nei prossimi anni⁽¹⁾.

Oggi, le vaccinazioni, la possibilità di utilizzare terapie antivirali e la comparsa di varianti del SARS-CoV-2 a più bassa virulenza hanno mitigato morbilità e mortalità non solo per la popolazione generale ma anche per i pazienti con danno renale. Attualmente l'indice RO ("di trasmissibilità") è costantemente inferiore a 0,75; la pandemia è finita dal punto di vista epidemiologico. Ma il virus è ancora attivo (ultimo report governativo del 6-12 giugno scorso: 1802 nuovi casi; 17 decessi; indice di positività 1.9%, esecuzione tamponi diagnostici, soprattutto in alcune regioni, in riduzione). È teoricamente possibile che, anche per l'elevata frequenza di varianti virali, possano nuovamente comparire e svilupparsi forme gravi di malattia.

► Alcuni dati epidemiologici

L'incidenza di Covid-19 nei "pazienti in dialisi" è stata mediamen-

te di 105 casi per 10000 settimane-paziente (st/pz); di 16/10000 st/pz nei "pazienti con IRC non in dialisi"; nei pazienti portatori di "trapianto renale" è stata mediamente di 23/10000 st/pz. L'incidenza in media è stata 6 volte superiore nei pazienti in emodialisi (HD) rispetto ai pazienti con IRC non in dialisi e mediamente di 1 volta e mezzo nei pazienti portatori di trapianto renale. In altri termini un rischio di malattia tra le 2 e le 5 volte superiore a quello della popolazione generale⁽²⁾.

Una rilevazione condotta dalla Società Italiana di Nefrologia (SIN) fra febbraio ed aprile 2020 ha riportato una mortalità "Covid-correlata" nei pazienti in emodialisi ospedaliera 14 volte superiore a quella stimata nella popolazione generale. Il paziente in emodialisi ospedaliera ha un rischio tre volte maggiore di contrarre l'infezione rispetto a chi fa la dialisi a casa (emodialisi domiciliare e dialisi peritoneale domiciliare, DP)⁽³⁾.

Il rischio di morte nei pazienti Covid-positivi in dialisi è riportato essere maggiore di 8 volte rispetto alla mortalità dei pazienti in dialisi non infetti. Analogamente il ri-

schio di morte nei pazienti trapiantati di rene, con infezione Covid-19 è stata di 42 volte maggiore rispetto a pazienti trapiantati senza infezione.

La SIN già nei primi mesi del 2020 ha raccolto dati e stimolato tutti i centri nefrologici alla adozione di linee di "prevenzione generica". Per i pazienti in emodialisi regolare: triage al check-in al centro (temperatura corporea/valutazione possibili contatti e/o provenienza da aree ad elevato contagio; obbligo di mantenimento di mascherina per tutta la durata della permanenza presso il centro dialisi, distanziamento/frequenti lavaggi mani ed applicazione di gel a base alcolica; accesso temporizzato alle sale dialisi con chiusura delle sale di attesa; trasporti singoli per tutti i pazienti; trasporti protetti per pazienti potenzialmente infetti; obbligo per il personale operante di utilizzo di mascherina, guanti e altri DPI; isolamento in "area grigia" di pazienti con sintomatologia in attesa del risultato del tampone; isolamento contumaciale per i pazienti positivi, con strette norme di assistenza per questi pazienti).

Purtroppo, in molti casi, nella fase iniziale la carenza di DPI, Centri Dialisi strutturalmente vecchi, ma anche la contraddittorietà di informazioni, hanno condizionato la messa in atto di efficaci norme preventive. I nefrologi si sono dovuti reinventare architetti per la creazione/espansione di sale dialisi contumaciali: i centri dialisi (e più in generale gli ospedali) avevano (ed hanno, nonostante i buoni propositi) problematiche strutturali e risultano non facilmente "adattabili" a nuove esigenze (ad esempio la possibilità di creare zone contu-

maciali con percorsi separati).

In questa prima fase per i pazienti in dialisi non vi erano indicazioni all'utilizzo di farmaci antivirali o a forme di trattamento più invasivo (ventilazione assistita) ed erano state applicate terapie senza valide evidenze di efficacia (idrossiclorochina) o addirittura controindicate nelle fasi precoci di malattia (cortisonici) (si rimanda alle linee guida dell'OMS)⁽⁴⁾.

La obbligata riduzione di molte attività ambulatoriali ha di conseguenza determinato problemi clinici e complicanze anche gravi, soprattutto nei pazienti con quadri più avanzati di danno renale.

► I vaccini anti-Covid-19

I nefrologi conoscono bene (anche per le passate esperienze con virus come quello dell'epatite B) come lo stato di uremia renda la popolazione con danno renale più "recettiva" all'infezione con una risposta anticorpale inferiore del 20-30% rispetto alla popolazione generale. Ma la vaccinazione (gli epidemiologi lo insegnano) è l'arma più potente per ridurre il rischio di complicanze gravi e di morte in caso di malattie virali trasmissibili. La SIN nel gennaio 2021 aveva inviato varie sollecitazioni alle autorità competenti per rendere prioritaria la vaccinazione anti-Covid nei pazienti in dialisi, con trapianto renale e con IRC. La nota del ministero della Salute dell'8 febbraio 2021 inseriva i pazienti con IRC/patologia renale/in dialisi e i portatori di trapianto di organo solido in terapia immunodepressiva nella Categoria 1. Nello stesso periodo, su invito dell'AIFA ed in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la SIN ha promosso uno studio per una va-

lutazione dell'efficacia e della sicurezza della vaccinazione anti-Covid-19 nei pazienti in dialisi.

Lo studio ha coinvolto 118 centri nefrologici di 18 Regioni (6051 pazienti in HD e 504 pazienti in DP) tra il marzo 2021 ed il maggio 2022. I principali risultati possono essere così riassunti: netto miglioramento dell'outcome clinico dei pazienti vaccinati; modesta efficacia, dopo il completamento della terza dose vaccinale (riduzione del 14% rispetto alla popolazione generale) nel prevenire l'infezione (anche per la diffusione delle varianti omicron); una riduzione dell'efficacia tempo-dipendente; nessuna complicazione di rilievo legata alla vaccinazione rispetto alla popolazione generale⁽⁵⁾.

Studi osservazionali su pazienti in dialisi in USA hanno riportato risultati analoghi, concludendo per minor rischio di infezione, di ospedalizzazione e di morte⁽⁶⁾.

Riduzione del rischio di infezione, di mortalità e di ospedalizzazione sono stati descritti (sempre in studi osservazionali) sui pazienti trapiantati, sottolineando l'importanza della vaccinazione pre-trapianto per questa come per altre malattie infettive; importante si è rivelata anche una corretta gestione della terapia immunodepressiva in corso di infezione da Covid-19. Dati analoghi sono riportati per i pazienti sottoposti a trattamenti immunodepressivi per patologie renali. Tutte le Società scientifiche e le linee guida sono concordi nel raccomandare programmi vaccinali "regolari" (con vaccini aggiornati per le nuove varianti) nella popolazione in trattamento dialitico o portatori di trapianto renale o sottoposti a terapie immunodepressive.

► Farmaci antivirali

Sono molti i farmaci antivirali utilizzati nel trattamento del Covid-19. Se possiamo riconoscere un "merito" a questa malattia è quello di aver stimolato lo studio soprattutto nell'ambito di ricerca di nuovi farmaci biologici (anticorpi monoclonali). I pazienti con IRC o altre patologie renali sono spesso esclusi da studi registrati di molti farmaci e questo è successo anche per farmaci testati nella profilassi/terapia del Covid. Gli antivirali utilizzabili in profilassi post-esposizione, finora autorizzati da AIFA, negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che presentino un elevato rischio di sviluppare una forma severa di Covid-19 sono il remdesivir a somministrazione endovenosa ed il nirmatrelvir/ritonavir a somministrazione orale.

Il remdesivir può essere somministrato (dopo l'ultima revisione AIFA) anche a pazienti con filtrato <30 ml/min e in dialisi, entro i sette giorni dalla comparsa dei sintomi. Il trattamento si è dimostrato capace di ridurre in modo significativo la sintomatologia Covid correlata e la progressione verso quadri più severi di malattia (anche se la casistica di utilizzo nei pazienti in dialisi e con filtrato glomerulare <30 ml/min è limitata). Gli effetti collaterali sono trascurabili. La somministrazione è ev (questo comporta problematiche gestionali): 200 mg il primo giorno seguita da 100 mg il secondo e terzo giorno. È stato utilizzato con successo anche nei pazienti portatori di trapianto renale.

L'associazione nirmatrelvir/ritonavir non è raccomandata in pazienti con un filtrato inferiore a 30 ml/

min; peraltro, alcuni report riportano buoni risultati anche nei pazienti in dialisi senza significativi effetti collaterali. Il dosaggio va adeguato al grado di funzione renale: dosaggio pieno a filtrati >60 ml/min; riduzione di nirmatrelvir a 150 mg e 100 mg di ritonavir x 2 volte al giorno nei pazienti con filtrati compresi tra 30 e 60 ml/min. Nei pazienti trapiantati che utilizzano inibitori della calcineurina è fondamentale uno stretto controllo dei dosaggi o addirittura la loro sospensione durante la somministrazione di ritonavir.

► Anticorpi monoclonali

Come già detto la pandemia Covid ha determinato un rapido sviluppo di questa branca di ricerca; ben 5 anticorpi monoclonali sviluppati per il trattamento del Covid-19 (sotrovimab, bebtelovimab, tixagevimab+cilgavimab, namlanivimab+etesevimab, casirivimab+imdevimab); hanno suscitato grande interesse da parte dei clinici anche per la lunga durata di protezione offerta. Quelli disponibili in Italia sono l'associazione casirivimab/imdevimab, il sotrovimab, e l'associazione tixagevimab/cilgavimab.

Quest'ultima ha dimostrato una efficacia di riduzione del rischio di Covid sintomatico del 76.7% ed una riduzione di infezione sintomatica dell'82.8% a un follow-up di 6 mesi⁽⁸⁾. Possono essere utilizzati sia nei pazienti in dialisi sia nei pazienti con trapianto renale che nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia con anti-CD20 o altre terapie immunosoppressive. Attualmente la loro efficacia è ridotta nei confronti delle nuove varianti e il loro uso non è più raccomandato da molte linee guida. Sono in studio nuovi anti-

corpi monoclonali verso varianti patogene (ad esempio iAZD3152).

► In conclusione

I pazienti con danno renale sono pazienti "fragili" e hanno un rischio più elevato di contrarre una virosi SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale; con un incremento significativo di ospedalizzazione e della mortalità. La collaborazione tra Mmg e specialisti nefrologi ed infettivologi risulta fondamentale per la prevenzione, la segnalazione e il trattamento precoce (vaccinazione - profilassi pre e post esposizione). Per gli aspetti relativi alle possibilità offerte dalla telemedicina e agli strumenti per migliorare il rapporto ospedale-territorio e una gestione multidisciplinare del paziente con danno renale rimando ad un interessante articolo del Prof. Brusaferrero pubblicato sul Giornale Italiano di Nefrologia⁽⁹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Annette Bruchfeld.
Nat Rev Nephrol 2021; 17: 81-2.
2. El Karoui K, De Vriese AS.
Kidney Int 2022; 101: 883-94.
3. Quintaliani G, et al.
J Nephrol 2020; 33: 725-36.
4. Update to living WHO guideline on drugs for Covid-19.
BMJ 2023; 380: 57.
5. Menniti-Ippolito F, et al.
J Nephrol 2023; 36: 2013-22.
6. Sibbel S, et al.
J Am Soc Nephrol 2022; 33: 49.
7. Moreno NF, et al.
Curr Transplant Rep 2022; 9: 174-84.
8. Levin MJ, et al.
N Engl J Med 2022;386:2188-2200.
9. Brusaferrero S.
G Ital Nefrol 2022; 39: 2022-vol2.

L'intelligenza artificiale in medicina: utilità, limiti e rischi di una sanità in formato digitale

Lo sviluppo dell'intelligenza artificiale in ambito sanitario ridefinirà il modo con cui diagnosticliamo e trattiamo le malattie, ma anche il modo con cui organizziamo l'assistenza sanitaria

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**², **Antonio De Luca**²

► Introduzione

Lo sviluppo dell'intelligenza artificiale in ambito medico, come accade quando si fa strada ogni innovazione straordinaria, apre al contempo una serie di prospettive entusiasmanti e spaventose. L'intelligenza artificiale (IA) consiste in un insieme eterogeneo di tecniche e metodi volti a costruire sistemi artificiali dotati di capacità cognitive, che siano quindi capaci di riconoscere, classificare, ragionare, diagnosticare e anche agire, o che siano dotati almeno di alcune di queste proprietà.

Questa tecnologia utilizza algoritmi di apprendimento automatico ed analisi dei dati per elaborare grandi quantità di informazioni mediche in modo rapido ed accurato, con l'obiettivo di rendere sempre più precise le decisioni cliniche e di contribuire ad un miglioramento degli esiti di salute dei pazienti. In particolare, parlare di IA in medicina significa riferirsi all'applicazione dell'intelligenza artificiale e delle tec-

niche di apprendimento automatico a vari aspetti dell'assistenza sanitaria. L'IA comprende infatti una vasta gamma di applicazioni e tecnologie (alcune ancora oggi inesplorate), ognuna con le proprie capacità uniche e i propri contributi al campo della sanità.

► Applicazioni pratiche

Che cos'è e cosa si intende per intelligenza artificiale? L'intelligenza artificiale (IA) è definita come la capacità di una macchina di "ragionare, apprendere e risolvere problemi" proprio come le menti umane, combinando insieme grandi quantità di dati mediante precise istruzioni (algoritmi) che vengono apprese dalla macchina in modo automatico. Di intelligenza artificiale si parla da molti anni, almeno dal secondo dopoguerra. Negli ultimi anni si è ripreso a parlarne in seguito alla produzione di un'enorme mole di dati e alla successiva disponibilità di computer in grado di elaborarli. A questo, poi, aggiungiamo anche l'evoluzione dei software di intelligenza artificiale che da semplici sistemi tradizionali basati su comportamenti prevedibili, cioè input forniti dall'operatore, oggi si sono evoluti grazie al machine learning. Queste tecniche addestrano i computer che imparano continua-

mente dai dati che gli vengono forniti. Perché è importante l'intelligenza artificiale in campo medico? La disponibilità di dati in ambito medico è cresciuta enormemente così come le fonti da cui essi provengono. Accanto ai dati tradizionali "strutturati", rappresentabili in righe e colonne come avviene con i fogli di Excel o con i principali database (cartelle cliniche, Medline, linee guida e database biomolecolari e genetici) sono sempre più disponibili dati non strutturati (come testi, immagini, suoni, sensori, dispositivi indossabili come magliette, bracciali, orologi intelligenti, conversazioni provenienti dai social media). Si stima addirittura che circa l'80% dei dati generati quotidianamente non sia strutturato. Gli algoritmi di intelligenza artificiale in ambito medico sono usati per interpretare questa enorme mole di dati e per identificare possibili relazioni di causa-effetto tra i dati stessi e le patologie di cui un paziente soffre. In quali campi della medicina è utilizzata l'intelligenza artificiale?

Il campo nel quale si sono fatti più progressi in termini di utilizzo dell'intelligenza artificiale come supporto per i medici è quello diagnostico. In questo settore esistono diverse evidenze scientifiche della loro affidabi-

¹ S.C. Medicina Interna, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

² S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

lità, in particolare nell'area oncologica, respiratoria o cardiologica. Dopo aver istruito una macchina nell'interpretare immagini fornite tramite radiografie, ecografie, TAC, elettrocardiogrammi e da esami provenienti dall'analisi di campioni di tessuti biologici (istologici), è possibile identificare, patologie tumorali, cardiovascolari, dermatologiche, respiratorie. Un'altra area sulla quale si sta lavorando molto è quella legata ai sistemi di predizione, in grado di identificare possibili patologie ancora prima che queste si manifestino. Ad esempio, grazie all'analisi degli elettrocardiogrammi e alla storia clinica del paziente è possibile predire se una persona sia o meno a rischio di sviluppare patologie cardiovascolari come fibrillazione atriale o scompenso cardiaco. Strumenti simili permettono di predire con una accuratezza e in anticipo di sei anni lo sviluppo di un tumore del polmone.

Particolarmente interessanti sono i sistemi basati su intelligenza artificiale a supporto dei medici, in quanto in grado di suggerire il modo migliore di gestire o trattare dal punto di vista farmacologico la patologia di un paziente. Il suggerimento derivante dall'IA si basa su linee guida disponibili al momento, su evidenze scientifiche provenienti dalle pubblicazioni su riviste mediche internazionali, sul decorso di pazienti con patologie simili e sulla storia clinica del paziente da curare.

Non meno interessante è l'uso dell'intelligenza artificiale nello screening di numerosissime molecole esistenti con lo scopo di individuare quelle più promettenti da sottoporre a sperimentazioni cliniche, riducendo in questo modo i tempi per trasferire i risultati della ricerca alla pratica clinica.

L'uso dell'intelligenza artificiale in medicina comporta dei rischi?

Uno dei rischi più importanti legato all'uso dell'intelligenza artificiale in medicina riguarda il fatto che sistemi uti-

lizzati non siano stati sufficientemente testati e supportati da prove scientifiche. Andrebbero condotti studi clinici metodologicamente più solidi che coinvolgano più centri, ospedali e istituti (multicentrici) e che valutino gli effetti in maniera casuale (randomizzati) su un adeguato campione rappresentativo della popolazione presa in esame, a partire dall'inizio dello studio e fino alla sua conclusione (prospettici).

I sistemi di intelligenza artificiale, poi, andrebbero istruiti adeguatamente per evitare distorsioni di valutazione, in gergo tecnico bias. In letteratura, infatti, sono documentati casi di strumenti di intelligenza artificiale che hanno fallito nel rispondere a determinati quesiti (diagnostici, prognostici, predittivi) perché i pazienti per i quali si cercava la risposta non erano adeguatamente rappresentati nel campione con il quale il sistema era stato istruito. Occorre tenere presente anche il fenomeno della black box, cioè la propensione del sistema di intelligenza artificiale a fornire risposte "difficili". D'altra parte, non bisogna immaginare l'intelligenza artificiale come qualcosa che andrà a sostituire il medico: gli strumenti saranno anche intelligenti, ma le decisioni finali rimangono allo specialista per questioni etiche e deontologiche e di responsabilità.

► Conclusioni

Sebbene esistano varie definizioni e diverse sfumature di significati, in generale con intelligenza artificiale ci si riferisce alla capacità di una macchina di imitare il comportamento intelligente umano. Questo termine in realtà comprende molte tecnologie informatiche; tuttavia, quando si parla del campo medico, ci si può soffermare sulle seguenti branche:

- Apprendimento automatico o machine learning, che comprende algoritmi e modelli che permettono ai computer di imparare e migliorare la loro

performance senza essere stati esplicitamente programmati per risolvere quel problema specifico, modificando la loro elaborazione grazie alle informazioni appena acquisite. L'apprendimento automatico, infatti, si basa sull'analisi dei dati e sull'individuazione di pattern e relazioni contenuti in essi, in modo da creare un modello che può poi essere utilizzato per prendere decisioni o per automatizzare processi.

- Reti neurali artificiali, ovvero un modello matematico in grado di elaborare diversi set di dati (in cui si verificano complesse relazioni tra i dati in entrata e i dati in uscita) che imita il modo in cui, nel cervello umano, i neuroni si inviano segnali.

- Deep learning, una branca dell'apprendimento automatico che utilizza reti neurali artificiali per apprendere rappresentazioni sempre più complesse dei dati in entrata, operando attraverso processi simili al funzionamento del cervello umano. In questo modo, un algoritmo di apprendimento automatico è in grado di elaborare dati in modo gerarchico e automatico, identificando strutture e pattern sempre più sofisticati.

- Image processing, il processo matematico che migliora un'immagine per aumentarne la definizione, recuperare informazioni o per misurare pattern specifici.

Le applicazioni dell'IA si moltiplicano in tutti gli ambiti, dalla diagnostica alla chirurgia, dallo sviluppo dei farmaci alla riabilitazione. I sistemi di intelligenza artificiale vengono istruiti e addestrati in molti ambiti per identificare possibili malattie, con una affidabilità che può anche essere sovrapponibile a quella del medico.

Una delle aree mediche in cui l'intelligenza artificiale sta avendo un impatto significativo è la diagnostica, soprattutto nel campo della radiologia e dell'imaging in generale. Più gruppi di ricerca, infatti, hanno sviluppato e testato

algoritmi per l'elaborazione di immagini mediche (come radiografie, tomografie e scansioni di risonanza magnetica) in modo da ottenere diagnosi più rapide e accurate, che a loro volta possano migliorare la prognosi dei pazienti, oltre a poter rilevare le malattie in fase precoce. In particolare, un campo in piena espansione è quello dell'oncologia: per esempio, nella rilevazione del cancro ai polmoni, uno studio ha dimostrato che gli algoritmi di intelligenza artificiale sono riusciti a fare diagnosi con accuratezza e con maggiore sensibilità rispetto a un essere umano, prevedendo con precisione la prognosi dei pazienti e quindi favorendo la scelta del corretto trattamento. Per quanto riguarda la diagnosi del tumore alla mammella, secondo uno studio del 2020 pubblicato sulla rivista *Nature*, un sistema di intelligenza artificiale ha portato a una riduzione del 5.7% e dell'1.2% (rispettivamente negli Stati Uniti e nel Regno Unito) dei falsi positivi e del 9.4% e del 2.7% dei falsi negativi, rispetto alla valutazione dei radiologi, aumentando la sensibilità dell'11.5% rispetto all'operato dei medici. E ancora, in dermatologia la diagnosi e la classificazione di lesioni cutanee si basa principalmente su immagini visive, quindi l'intelligenza artificiale ha mostrato risultati promettenti. In cardiologia, l'intelligenza artificiale può fornire una diagnosi e valutazione della funzione cardiaca più veloce e accurata tramite l'interpretazione automatica di esami come ECG ed ecocardiografie. Nella gastroenterologia, l'intelligenza artificiale può aiutare i medici nella rilevazione di patologie attraverso l'elaborazione di immagini endoscopiche dello stomaco, del duodeno e del colon. Oltre alla diagnostica, l'intelligenza artificiale sembra uno strumento promettente anche per migliorare i trattamenti medici, analizzando grandi quantità di dati di pazienti e malattie per identificare i fattori di rischio, le terapie più

efficaci e predire il successo di un trattamento specifico. Questo può aiutare i medici a personalizzare i trattamenti per ogni paziente, migliorando le probabilità di successo della terapia. Anche la gestione dei dati sanitari sta diventando più efficiente grazie all'intelligenza artificiale: queste tecnologie, per esempio possono analizzare i dati dei pazienti e trovare modelli che aiutino a prevenire malattie o a individuare i pazienti ad alto rischio di una particolare patologia in maniera efficace. Sebbene le tecnologie di intelligenza artificiale stiano attirando notevoli attenzioni nella ricerca medica, esse sollevano diversi dubbi e criticità, mentre l'implementazione nella vita reale sta ancora incontrando diversi ostacoli. Uno di questi è la mancanza di standard per valutare la sicurezza e l'efficacia dei sistemi di intelligenza artificiale: in particolare, molte revisioni sistematiche e meta-analisi hanno evidenziato i limiti metodologici degli studi sull'efficacia e la sicurezza dei sistemi di intelligenza artificiale condotti finora. Molti di questi studi, infatti, sono retrospettivi e basati su set di dati precedentemente assemblati, mentre pochi sono prospettici, condotti in contesti clinici reali e pochissimi sono quelli basati su studi clinici controllati randomizzati. Prima di essere utilizzati in ambito sanitario, i sistemi di intelligenza artificiale dovrebbero passare attraverso una rigorosa validazione scientifica, basata su studi metodologicamente solidi che dimostrino non inferiorità o superiorità e maggior efficienza economica rispetto al percorso diagnostico e decisionale convenzionale.

Un altro ostacolo è quello rappresentato dallo scambio e la condivisione di dati: per funzionare bene, i sistemi di intelligenza artificiale devono essere addestrati continuamente dai dati degli studi clinici. Tuttavia, una volta che un sistema di intelligenza artificiale viene implementato dopo l'addestramento con i dati storici, è necessario continuare a fornire dati sempre aggiornati, e l'attuale ambiente sanitario non fornisce incentivi per la condivisione dei dati in forma aperta. Infine, sottolineano gli esperti, è necessario non dimenticare le questioni etiche e legali inerenti alla responsabilità professionale del personale sanitario nell'interazione con gli algoritmi. In sintesi, sebbene l'intelligenza artificiale prometta di rivoluzionare il mondo della medicina, è importante affrontare le preoccupazioni che il suo uso solleva e garantire che sia utilizzata in modo responsabile, di concerto con i medici, al fine di migliorare sempre di più la salute dei pazienti. L'intelligenza artificiale supporta già gran parte delle nostre attività quotidiane e ci aiuta a prendere decisioni più informate. Il suo punto di forza è la capacità di derivare conoscenza da grandi quantità di dati. Ciò le permette di avere un impatto inclusivo in ambito sanitario. Ad esempio, può aiutare i medici nell'individuazione di diagnosi e terapie, supportare la telemedicina, accelerare lo sviluppo di nuovi farmaci e migliorare la gestione delle strutture sanitarie e dell'assistenza al paziente. Ma è fondamentale che rispetti i valori umani e lavori in sinergia con i professionisti del settore a supporto di tutti gli stakeholder, primi fra tutti i pazienti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Federspiel F, Mitchell R, Asokan A, Umana C, McCoy D. Threats by artificial intelligence to human health and human existence. *BMJ Global Health* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Sep 23];8(5):e010435.
- Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2023 Sep 23];388(13):1201-8.
- Rajpurkar P, Lungren MP. The Current and Future State of AI Interpretation of Medical Images. *New England Journal of Medicine*[Internet]. 2023 May 25 [cited 2023 Sep 23];388(21):1981-90.
- Santoro E. Intelligenza artificiale in medicina: siamo pronti? *Recenti Prog Med*. 2023 Mar;114(3):142-144.
- Yu KH, Beam AL et al. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018 Oct;2(10):719-731.

Insulina settimanale, nuovi orizzonti del trattamento del diabete

L'autorizzazione da parte dell'Ema della prima insulina settimanale apre la strada a nuove prospettive terapeutiche e di qualità di vita per le persone con diabete

Livia Tonti

È stata recentemente concessa a livello europeo l'autorizzazione per l'insulina settimanale, la prima al mondo indicata per il trattamento del diabete negli adulti. Si tratta di una novità straordinaria, a distanza di oltre un secolo dalla scoperta dell'insulina, che potrà impattare positivamente sulla gestione del diabete e cambiare la qualità di vita dei pazienti. Abbiamo chiesto al Prof. **Riccardo Candido**, Presidente Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), un approfondimento su questa importante innovazione, e qualche considerazione sui possibili orizzonti della terapia diabetica.



Prof. Candido, approvata dall'Ema, sarà in arrivo nella pratica clinica l'insulina settimanale: su che principio si basa questa formulazione?

“Fondamentalmente si tratta di un analogo dell'insulina basale che ha la caratteristica, una volta assorbita, di legarsi a una proteina che circola comunemente nel nostro sangue, l'albumina, che la rilascia gradatamente per renderla attiva a livello dei diversi organi e tessuti dell'organismo. Questa modalità consente di avere una durata d'azione di sette giorni e quindi di poterne fare una somministrazione settimanale”.



Quali sono stati i risultati degli studi clinici rispetto all'insulina giornaliera?

“L'insulina settimanale è stata studiata, sia nel diabete di tipo 2 (Dm2) che nel diabete di tipo 1 (Dm1), in confronto a due insuline basali giornaliere che noi usiamo da tempo, la glargine 100 e la degludec. Nel Dm2 gli studi hanno dimostrato che l'insulina settimanale, rispetto a quella giornaliera, migliora il controllo glicemico in termini di riduzione dell'emoglobina glicata, senza aumentare il rischio di ipoglicemia e migliora l'aderenza alla terapia e la qualità di vita delle persone.

Per quanto riguarda il diabete di tipo 1 occorre ricordare che, mentre nel diabete di tipo 2 se la persona necessita solo dell'insulina basale potrebbe limitarsi a fare solo una iniezione a settimana, nel diabete di tipo 1 la questione è differente: oltre all'insulina basale, infatti, è prevista anche l'insulina rapida o prandiale, prima dei pasti. Quindi in questa forma di diabete, se si optasse per l'insulina basale settimanale, le tre insuline rapide del pasto rimarrebbero necessarie. Anche in questi casi, in ogni modo, l'insulina settimanale ha dimostrato non essere inferiore, come efficacia, all'insulina giornaliera; certamente migliora la qualità di vita perché comunque riduce il numero di somministrazioni. L'unica accortezza nel Dm1 rispetto al Dm2, è la particolare attenzione, nella fase iniziale, della titolazione, per evitare un possibile aumento del rischio di ipoglicemie, derivato dall'effetto sommatorio tra la dose basale settimanale e le dosi prandiali giornaliere. Dall'Agenzia regolatoria europea, l'insulina settimanale è stata approvata sia per il trattamento del diabete di tipo 2, sia del diabete di tipo 1, perché gli studi ci sono in entrambe le popolazioni. Certo è che all'inizio la useremo principalmente nel diabete di tipo 2, perché è il tipo di diabete che più frequentemente può richiedere una sola insulina e nel quale quindi un'iniezione al giorno si trasformerebbe in un'iniezione alla settimana”.



Ci vorrà una titolazione dell'insulina settimanale... Su che basi verrà fatta?

“Per la titolazione dovrà cambiare il modus operandi, perché se finora con le insuline giornaliere si ragiona di due unità alla volta, qui si tratta di 10-20 unità di titolazione. Quindi, per esempio, se in genere la dose iniziale di una basale giornaliera è di dieci unità, quella di una settimanale sarà di 70 unità, perché deve dare la

copertura su 7 giorni. È chiaro, quindi, che occorre riparametrarsi sul numero di unità e non spaventarsi del fatto che ci si riferisce a un quantitativo di unità significativamente superiore ”.



Ci sono controindicazioni rispetto all'insulina giornaliera?

“ L'insulina non ha controindicazioni, a meno che non ci siano allergie nei siti di iniezione, ma sono molto rare. L'unica accortezza da tener presente, come per tutte le terapie insuliniche, è che si tratta di un farmaco che può dare ipoglicemia. Bisogna quindi conoscere bene la molecola, conoscere bene la persona a cui si prescrive e regolare bene la dose di conseguenza ”.



Che cosa comporterà nell'immediato futuro la diffusione di questa formulazione?

“ Nel Dm2 la diffusione di questa formulazione comporterà certamente un miglioramento del controllo glicemico. E questo sul piano clinico. Poi c'è il grande giovamento sulla **qualità di vita** della persona, perché si riduce il peso della gestione quotidiana di una terapia iniettiva, aspetto non di poco conto, semplificando la vita, rendendo la gestione del diabete più facile, e consentendo un miglioramento dell'aderenza. Alcuni dati mostrano infatti che una quota delle persone in terapia insulinica, omette a volte l'iniezione o riduce autonomamente il dosaggio. Riducendo il numero di somministrazioni, semplificando la vita alle persone, è più probabile che la terapia venga seguita con più costanza e regolarità.

Il terzo aspetto riguarda il fatto che a volte l'inizio di una terapia insulinica incute un po' di timore, sia da parte della persona, che deve iniziare una terapia iniettiva cronica, sia da parte del clinico, che a volte si può sentire titubante nel proporre questo approccio, rendendosi conto che un'iniezione al giorno è comunque un aggravio di gestione della terapia. Per questo motivo, a volte si tende a posticipare l'inizio della terapia insulinica, anche se clinicamente sarebbe opportuna. Avere a disposizione una insulina a somministrazione settimanale può essere quindi anche uno strumento valido per **ridurre** questa **inerzia terapeutica**.

L'ultimo aspetto è a più ampio respiro, e riguarda il fatto che, com'è noto, tutte le insuline hanno bisogno, per essere somministrate, di device, che in genere sono di plastica e devono essere smaltiti: ridurre in ma-

niera sensibile il numero di iniezioni, riduce l'utilizzo e il consumo di device e quindi aumenta la **sostenibilità ambientale** ”.



C'è qualcosa di nuovo all'orizzonte su questo fronte? Si sta aprendo una nuova strada che potrà cambiare completamente gli scenari?

“ Certo. Innanzitutto questa non è l'unica insulina settimanale, ma la prima ad essere stata approvata. Ce n'è almeno un'altra in fase di sviluppo, e quindi in questo senso la disponibilità di nuove molecole che hanno l'intento di semplificare la terapia e alleggerire il peso di gestione della malattia sarà sempre più alla portata dei pazienti.

Poi, in questo senso, oltre alla tipologia di farmaci c'è anche da considerare lo sviluppo della tecnologia, sia in termini di monitoraggio in continuo che di pompe di infusione di insulina, che migliorano la qualità di vita e la gestione della patologia. A questo vanno aggiunti anche i nuovi farmaci non insulinici, in questo caso per il trattamento del diabete di tipo 2, ora in fase di sviluppo. Si tratta per esempio di doppi, tripli agonisti incretinici, che hanno le potenzialità di migliorare ulteriormente l'opportunità di cura, impattando non solo sulla glicemia, ma anche ad esempio sulla obesità, che frequentemente caratterizza la persona con diabete di tipo 2, e su altri fattori di rischio cardiovascolare.

Quindi certamente in ambito diabetologico la ricerca è in via di sviluppo: nuove insuline settimanali, nuove insuline anche rapide sempre più performanti, nuovi strumenti tecnologici per il controllo della glicemia e per l'infusione dell'insulina, ma anche nuovi farmaci non insulinici. ”

Insulina settimanale, indicazioni e uso

Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti

Uso

Viene somministrata tramite iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio una volta alla settimana, lo stesso giorno ogni settimana. La dose viene aggiustata in base al livello di glucosio nel sangue del paziente, che deve essere controllato regolarmente. Nei pazienti con Dm1 deve essere combinata con insulina ad azione breve per coprire il fabbisogno di insulina durante i pasti. Nei pazienti affetti da Dm2, può essere somministrata da sola o in combinazione con altri medicinali per il diabete, inclusa l'insulina ad azione breve.

EMA, informazioni sul prodotto. https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_it.pdf

Controllo della malaria: difficoltà e criticità

La trasmissione e il controllo della malaria sono mediati da interazioni complesse e cicli di feedback tra esseri umani, zanzare, parassiti, loro ambienti, sistemi sanitari, crisi umanitarie, cambiamenti climatici e attuazione delle politiche in un dato periodo di tempo. Con difficoltà amplificate dai problemi di resistenza

Elisabetta Torretta

Un tema che non manca di destare l'interesse del mondo medico e che è stato anche oggetto di una dettagliata relazione nel corso dell'annuale congresso dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani è quello della malaria, malattia mortale che nei Paesi endemici rappresenta la principale malattia trasmessa da vettore mentre nei Paesi non endemici rappresenta la malattia d'importazione con rischio di grave evoluzione clinica, legata principalmente ai viaggi in aree tropicali e all'aumento dei flussi migratori e soprattutto alla mancanza di informazione sulle adeguate misure di prevenzione e controllo. Ne abbiamo parlato con **Annibale Raglio**, coordinatore del comitato di studio della parassitologia per l'Associazione dei microbiologi clinici italiani.

La trasmissione e il controllo della malaria sono mediati da interazioni complesse e cicli di feedback tra esseri umani, zanzare, parassiti, loro ambienti, sistemi sanitari e attuazione delle politiche in un dato periodo di tempo. Pertanto, la trasmissione della malaria può essere descritta come complessa, non lineare e dinamica. L'endemismo della malaria nell'Africa subsahariana, inoltre, ha enormi impatti economici ed esiste una relazione negativa tra crescita economica nazionale e spese per il controllo della malaria. Di conseguenza, la malaria può essere considerata sia come causa della povertà sia come conseguenza della stessa.

? Professor Raglio, quali sono i punti chiave che possono spiegare la complessità e la difficoltà della malaria ai giorni nostri?

Per comprendere meglio il problema della malaria dobbiamo conoscere le cause dell'aumento: la capacità di diffusione delle zanzare Anopheles, lo sviluppo delle resistenze ai farmaci e agli insetticidi di cui disponiamo, in particolare della specie *P. falciparum* più pericolosa e oggi più diffusa e la novità di alcuni plasmodi che hanno fatto il salto dalla scimmia all'uomo (*P. knowlesi*, che dal 2008 viene considerato a tutti gli effetti la quinta specie di plasmodio responsabile di malaria nell'uomo). Tutti questi elementi vanno a determinare la notevole dimensione del problema in relazione alla mortalità contribuendo anche al fenomeno della malaria di importazione.

? Da zona endemica che era, l'Italia oggi, come come molti Paesi dell'Europa, può dirsi libera dalla malattia: quali sono invece le prospettive di controllo in altre aree del pianeta e i motivi del fallimento dell'eradicazione globale tra il 1950 e il 1970?

Se in Italia e nel resto dell'Europa la campagna di eradicazione globale dell'Oms tra il 1950 e il 1970 ha portato all'eliminazione della malattia, cancellandone la definizione di zona endemica, non si può dire abbia avuto lo

stesso successo nel resto del mondo. I motivi che fundamentalmente hanno portato al fallimento possono essere classificati in motivi tecnici (resistenza al Ddt e resistenza ai farmaci) e in motivi politici (mancanza di organizzazione politica, mancanza di preparazione delle popolazioni, insufficienti disponibilità e aiuti economici). Per arginare la diffusione della malattia l'Oms a cavallo tra gli anni 90-2000 ha organizzato un piano di intervento che prevedeva l'utilizzo e la diffusione delle zanzariere impregnate di Ddt o di permetrina, la diffusione della terapia profilattica nelle donne in gravidanza e dei bambini sotto i 5 anni e il miglioramento della diagnosi. La diffusione di queste pratiche ha permesso di ridurre la mortalità, in particolare nei bambini sotto i 5 anni (nel 2000 moriva un bambino ogni 30 secondi, nel 2015 uno ogni 2 minuti, con una riduzione dei decessi del 60%). Per raggiungere l'obiettivo dell'Oms bisogna diffondere queste pratiche e purtroppo non tutti i paesi sono stati in grado di farlo, in particolare modo in 15 Paesi subsahariani dell'Africa si conta l'80% dei casi.

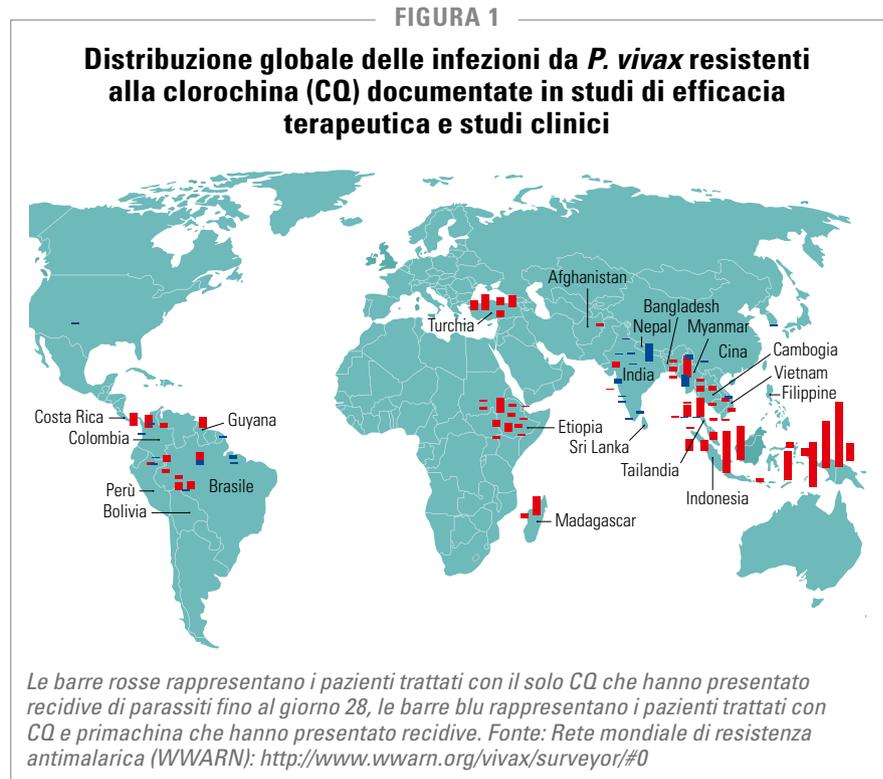
? Accennava poco fa al problema delle resistenze ai farmaci e agli insetticidi...

La capacità, in particolare di *P. falciparum*, di sviluppare rapidamente resistenza, dopo pochi anni di utilizzo di un farmaco antimalarico, rende molto

complicati gli sforzi per tentare di controllare ed eliminare questo parassita (figura 1). La storia dei farmaci antimalarici ha radici antichissime: nel 340 l'Artemisia annua era già usata in Cina, nel 1700 veniva impiegato il chinino, estratto dalla corteccia di Chinchona, pianta già nota presso gli indigeni del Perù. Lo sviluppo di nuovi principi attivi e la comparsa di problematiche legate alla terapia segnano il cammino delle guerre nel mondo: la guerra dei Balcani del '15-'18 vede emergere problemi di dosaggi del chinino e la sintesi di nuovi farmaci (pamochina e cloroquina). Sorge la necessità di nuovi principi attivi durante la guerra del deserto (anni '40-'45) e vengono sintetizzati proguanil e pirimetamina. Per arrivare agli anni '60 con le prime segnalazioni di ceppi resistenti alla cloroquina nel Sud-Est asiatico e in America, con segnalazioni estese alla Thailandia negli anni '80, che in seguito riguardano anche la meflochina, nuovo farmaco prodotto durante la guerra del Vietnam. E che negli anni '90 portano alla rivalutazione dell'artemisina. Di fatto l'uso e abuso di questi farmaci ha creato dei foci di resistenza che poi si sono diffusi in altre aree geografiche: in particolare, i ceppi con resistenza si sviluppano in aree del sud-est asiatico, ma poi raggiungono l'Africa dove riescono a svilupparsi maggiormente, anche perché il problema del controllo sia della zanzara che della malattia sono decisamente complicati.

? Ma oltre alla questione delle resistenze la grande facilità di viaggi intercontinentali e i diffusi fenomeni migratori hanno contribuito anche al problema della malaria di importazione.

Tra le cause dell'aumento della malaria d'importazione possiamo segnalare la recrudescenza dell'endemia malarica, l'aumento dei viaggi interconti-

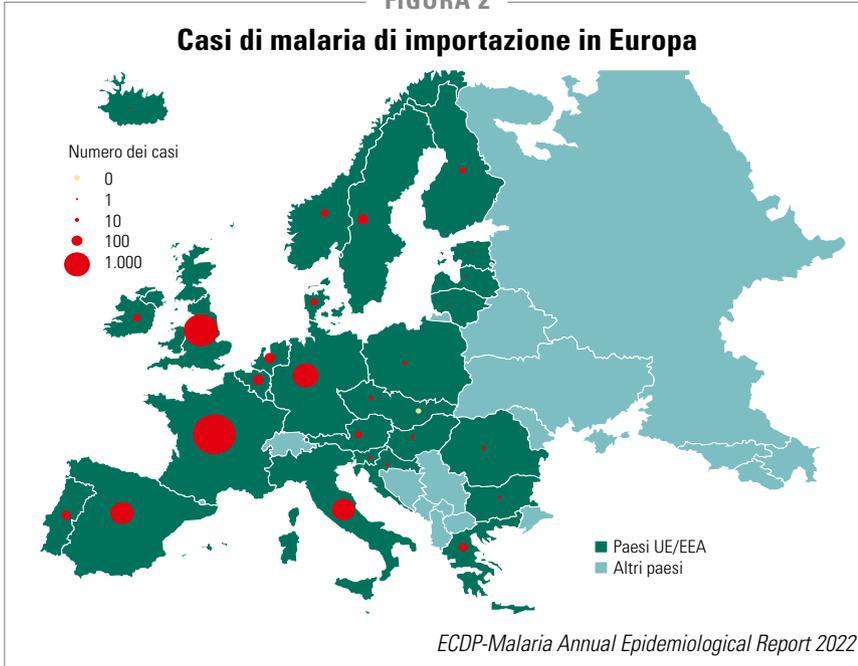


entali, la diminuzione dei tempi di trasporto e la diffusione della già citata resistenza ai farmaci anti-malarici, dalla cloroquina alla meflochina e ora e ora anche ai derivati dell'artemisina. Abbiamo detto che una delle aree del pianeta a maggior rischio è quella africana e chi vi si reca deve fare una adeguata profilassi. In Europa, il Paese che ha il maggior numero di casi è la Francia, che si è poi stabilizzato negli anni 2000 - con un forte calo nel 2020 in conseguenza al Covid e una ripresa dal 2021 (figura 2); ma anche in Italia si segnala un aumento dei casi (figura 3). Il problema è particolarmente evidente negli immigrati che, dopo un soggiorno di qualche anno sul nostro territorio, tornano al paese d'origine senza profilassi e contraggono la malattia, evenienza significativamente grave nei bambini che, se non viene posta diagnosi in tempi rapidi dall'esordio dei sintomi, hanno tassi di mortalità molto elevati.

? Si parla sempre più diffusamente di correlazioni tra cambiamento climatico e impatti sulla salute. Si può includere anche la malaria tra le malattie "figlie" delle mutazioni del clima del pianeta?

Gli effetti separati e interagenti di temperatura, precipitazioni e umidità influenzano notevolmente la trasmissione della malaria. Questi fattori determinano non solo i limiti geografici della malattia, ma anche la sua stagionalità e intensità entro tali limiti; pertanto, influenzano l'epidemiologia della malaria, il peso della malattia e l'efficacia di vari interventi, che costituiscono la base per la progettazione dei piani strategici nazionali contro la malaria. La trasmissione della malaria è massima laddove la temperatura, le precipitazioni e l'umidità si trovano a condizioni prossime a quelle ottimali, come nel caso di gran parte dell'Africa sub-sahariana. I vettori sono quindi

FIGURA 2



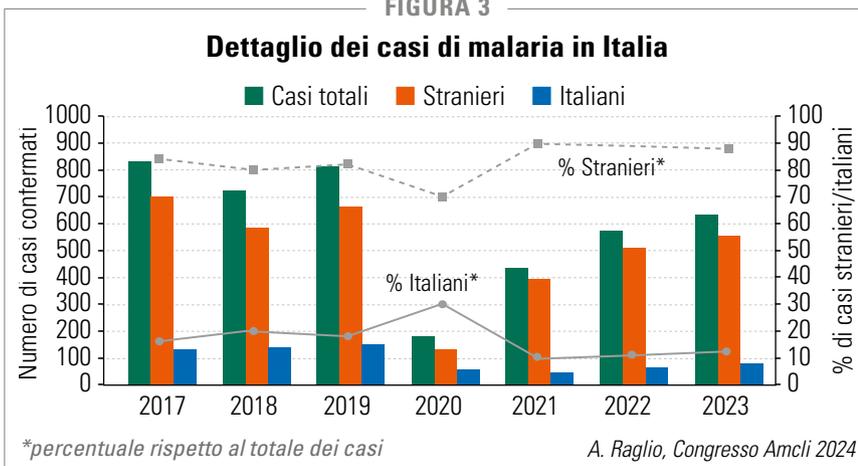
degli alimenti. Le condizioni meteorologiche estreme hanno un impatto considerevole sulla coesione sociale, sulla produttività economica, sulle risorse e sui mezzi di sussistenza delle popolazioni colpite. Ad esempio, il cambiamento climatico colpisce già i sistemi alimentari globali, causando insicurezza alimentare e malnutrizione in milioni di persone. E infine le crisi umanitarie portano un significativo contributo per via delle difficoltà nei sistemi di controllo e dell'instabilità politica generata dai conflitti.

? *Cosa possiamo dire in merito ai vaccini contro la malaria?*

Non c'è dubbio che decenni di ricerca sul vaccino contro la malaria abbiano prodotto risultati importanti negli ultimi anni. Le metodologie, le conoscenze e le infrastrutture acquisite nel corso dei numerosi studi sui vaccini rappresentano la possibilità che i vaccini contro la malaria potranno svolgere un ruolo cruciale nel ridurre la malattia e i decessi ad essa correlati. I vaccini ad oggi disponibili vengono impiegati nelle aree endemiche ma altri sono in fase di studio e valutazione avanzate. Resta inteso che la prevenzione non può esimersi dall'impiegare misure adeguate ad evitare le punture di zanzara, vettori che hanno dimostrato di sapersi adattare anche alle zone urbane.

Il viaggiatore italiano e l'immigrato devono essere informati riguardo alla corretta profilassi, alle misure di controllo per evitare in contatto con la zanzara *Anopheles* per prevenire l'infezione e alla necessità di rivolgersi subito al Pronto soccorso al primo segnale di febbre dopo il rientro da un viaggio in area a rischio. Ogni ritardo è la causa principale di rischio della vita. Tutti i medici devono essere pronti a sospettare e a gestire adeguatamente una sospetta infezione.

FIGURA 3



avvantaggiati dal riscaldamento globale. Non solo perché così riescono a colonizzare territori in precedenza troppo freddi, ma anche perché eventi estremi come inondazioni e siccità possono contribuire alla formazione di acque stagnanti. Un corso d'acqua che lentamente si prosciuga o un'alluvione possono di fatto creare ristagni per un tempo sufficiente a diventare una nursery per anofele. I risultati di una ricerca sul territorio africano del

2023 hanno confermato questa tendenza generale: nell'ultimo secolo le zanzare anofele si sono sicuramente spostate nel continente, ovvero nel tempo è cambiata la loro distribuzione. Pertanto, è ragionevole prevedere che questi cambiamenti influenzeranno la trasmissione, il controllo e l'eliminazione della malaria.

Conseguenze indirette dei cambiamenti climatici sono incertezza economica e mancanza della sicurezza



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



FIBRE ALIMENTARI E IBD, VERSO UN CAMBIO DI PARADIGMA



STEATOSI EPATICA ASSOCIATA A DISFUNZIONE METABOLICA: VEGETALI A FOGLIA LARGA CONTRO IL RISCHIO DA CARNE ROSSA



BOOM DI ALLERGIE ALIMENTARI PEDIATRICHE IN ITALIA. CIBI ULTRAPROCESSATI SOTTO ACCUSA

Fibre alimentari e Ibd, verso un cambio di paradigma

■ Prove sempre più numerose provenienti da studi preclinici e clinici dimostrano il beneficio delle **fibre alimentari** in caso di malattie infiammatorie intestinali (Ibd). Tuttavia, la maggior parte dei pazienti ne evita o limita il consumo per gestire i sintomi durante le fasi attiva e di remissione. *Una recente review, pubblicata su Nutrients*, ha preso in esame l'impatto del consumo di fibre alimentari nelle Ibd, fornendo utili indicazioni per la pratica clinica e per future ricerche. A parlarcene, due degli autori, **Alessandro Armuzzi** e **Laura Loy**, Ibd Center, Irccs Humanitas research hospital, Rozzano (Mi).

► D.ssa Loy da quali premesse nasce l'idea del vostro lavoro?

Le evidenze scientifiche in ambito nutrizionale riconoscono l'importanza di sana e corretta alimentazione sul

benessere intestinale, e questo aspetto è diventato particolarmente rilevante nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, quali **morbo di Crohn** e **rettocolite ulcerosa**. In particolar modo, le fibre alimentari rappresentano la componente nutrizionale verso cui si è sviluppato un crescente interesse, per la loro capacità di bilanciare l'infiammazione e impattare sul microbioma intestinale. Vi è tuttavia una notevole discrepanza tra le linee guida nutrizionali aggiornate dalle società scientifiche, e il reale consumo di fibra alimentare nei pazienti Ibd, che risulta essere ridotto rispetto alla popolazione generale non solo nella fase di attività di malattia, ma anche nelle **fasi di remissione**. Il mancato raggiungimento di un adeguato consumo di fibra alimentare è sicuramente multifattoriale, condizionato soprattutto dalla ridotta tolleranza nei confronti della reintroduzione di

alimenti fonti di fibra, in particolar modo verdure e legumi, esponendo il paziente al rischio di restrizioni alimentari non necessarie. Le diverse fonti utilizzate dai pazienti per ricevere consigli nutrizionali, inoltre, non risultano concordanti e supportate da evidenze scientifiche rigorose, talvolta anche in ambito medico. L'idea del nostro lavoro nasce appunto dall'esigenza di fornire ai professionisti della salute che si occupano di nutrizione in Ibd le evidenze più aggiornate riguardo il consumo di fibra alimentare nei nostri pazienti, in **diversi setting clinici**, analizzando i pattern alimentari utilizzati e gli specifici interventi nutrizionali con utilizzo di fibre intrinseche.

► **Che tipo di analisi avete condotto?**

Ci siamo concentrati sull'analisi degli **studi clinici interventistici e osservazionali** condotti in pazienti affetti da Ibd che hanno valutato in maniera rigorosa la tolleranza e l'efficacia di un approccio nutrizionale basato sull'utilizzo di differenti fonti alimentari. Abbiamo in particolar modo scelto di caratterizzare in maniera specifica il tipo di intervento nutrizionale, le fonti alimentari di fibra valutate e selezionate per raggiungere il target nutrizionale, al fine di comprendere l'applicazione di tali approcci nella pratica clinica reale.

► **Quali evidenze sono emerse?**

Sebbene gli interventi nutrizionali analizzati fossero eterogenei come setting clinico, fonti di fibra alimentare, durata dell'intervento nutrizionale e metodi utilizzati per

valutare la tolleranza e l'aderenza all'intervento dietetico, in tutti i gruppi di intervento nutrizionale con un elevato apporto di fibre si sono riscontrati **tassi elevati di mantenimento della remissione**, nonché significativi miglioramenti clinici. Inoltre, le diete sono risultate tutte ben tollerate.

► **Prof. Armuzzi, quali conclusioni se ne possono trarre?**

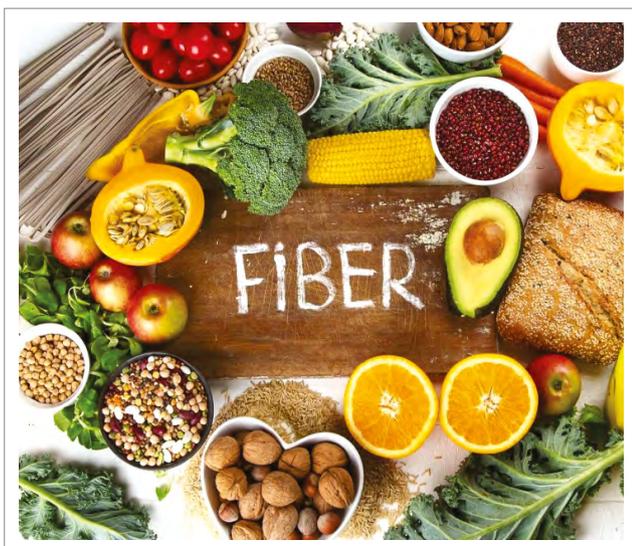
Nei pazienti affetti da Ibd, soprattutto nelle fasi di remissione di malattia, occorre promuovere un adeguato apporto di fibre da diverse fonti alimentari, che deve essere **personalizzato in base a preferenze e tolleranza**. Esiste, tuttavia, la necessità clinica di chiarire in modo più accurato il tipo e quantità di fibra tollerata nelle fasi di attività e di remissione nonché il contributo delle fibre alimentari nell'indurre e mantenere la remissione nei pazienti con Ibd nei diversi contesti clinici, ovvero malattia stenotante, piuttosto che overlap di sintomi funzionali.

► **Quali scenari di aprono su questo fronte e quali i filoni di ricerca più promettenti da indagare?**

Nella pratica clinica, occorre implementare gli strumenti nutrizionali di valutazione non solo della quantità di fibra alimentare, ma anche della varietà di fonti alimentari. È fondamentale che la comunità scientifica continui la ricerca nutrizionale orientata ad analizzare i diversi contributi dei **sottotipi di fibre da fonti alimentari specifiche**, che potrebbero fornire informazioni più realistiche corrispondenti consumo nella vita reale di alimenti ricchi di fibre come fibre intrinseche. Inoltre, lo sviluppo di studi preclinici che colleghino la dieta, il microbiota e la produzione di **acidi grassi a catena corta** rappresenterà uno dei filoni di ricerca più promettenti per la comprensione della diversa tolleranza variabile a diverse quantità e tipi di fibre alimentari nei pazienti con Ibd. Ci auguriamo che, in futuro, una piena comprensione dei meccanismi che influenzano la variabilità della risposta all'assunzione di fibre alimentari nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali possa portare allo sviluppo di diete personalizzate sulla base dei fattori intrinseci ed estrinseci dell'individuo.

Nicola Miglino

Fonte: Nutrients 2024, 16(8), 1108



Steatosi epatica associata a disfunzione metabolica: vegetali a foglia larga contro il rischio da carne rossa

■ Le linee guida dietetiche internazionali raccomandano di limitare il consumo di carne rossa perché è stata ampiamente associata a aumento della mortalità per cancro, in particolare nei pazienti con patologie epatiche, come la **steatosi epatica associata a disfunzione metabolica** (Masld), oggi la principale causa di disfunzione epatica nel mondo e non è stato ancora stabilito alcun trattamento specifico oltre alla correzione dello stile di vita.

Un recente studio, pubblicato su *Nutrients*, per la prima volta ha dimostrato che il consumo di circa 30 g/die di verdure in foglia riduce il rischio di mortalità nei pazienti colpiti da Masld. Ne parliamo con **Rossella Donghia**, Istituto nazionale di gastroenterologia, Irccs Saverio de Bellis, castellana Grotte (Ba), prima firma del lavoro.

► D.ssa Donghia, ci spiega, innanzitutto, cos'è la Masld?

Con il termine Masld, ovvero Malattia epatica associata a disfunzione metabolica, si indica una serie di condizioni epatiche caratterizzate dall'accumulo di grasso, nonché di steatosi non alcolica, nel fegato causato da una disfunzione metabolica. Questa condizione è strettamente associata alla sindrome metabolica, che comprende obesità, resistenza insulinica, dislipidemia e ipertensione. Quindi possiamo affermare che la Masld rappresenta una contemporaneità di condizioni patologiche. Se non trattata, la può progredire verso malattie epatiche più avanzate come fibrosi, cirrosi e persino cancro al fegato.

► Perché la carne rossa è considerata un pericolo in chi ne soffre?

Un consumo regolare di carne rossa maggiore di 50 grammi/giorno, ovvero la dose raccomandata dall'Oms, causa comparsa di cancro e successivo decesso in questi pazienti che già soffrono di una patologia epatica, nonché di comorbidità che ne potrebbe peggiorare la prognosi.

► Quali erano obiettivo e disegno del vostro studio?

Lo studio aveva l'obiettivo di confermare che la carne aumenta il rischio di mortalità se consumata in quantità maggiori del previsto ma anche verificare come il fatto di associarla a una piccola quantità di vegetali a foglia larga ne riducesse la pericolosità.

► Che risultati avete potuto osservare?

Associare il consumo di vegetali come spinaci, cicorie, lattuga o bietola in quantità ridotte, pari a meno di 30 grammi, riduce di circa il 22% il rischio di mortalità per cancro.

► Che conclusioni se ne possono trarre?

Sicuramente il consumo di carne rossa deve essere oculato e comunque inserito in una dieta bilanciata. Inoltre associare un contorno a base di vegetali, consente di minimizzare, ma non escludere totalmente, il rischio.

Nicola Miglino

Fonte: *Nutrients* 2024, 16(8), 1207



Boom di allergie alimentari pediatriche in Italia. Cibi ultraprocescati sotto accusa

■ Per la prima volta un'indagine tutta italiana, condotta nella **regione Campania**, fotografa l'andamento negli ultimi 10 anni delle **allergie alimentari pediatriche** nel nostro Paese. I risultati dello **studio Epifa** (Epidemiology of paediatric italian food allergy), promosso dalla Società italiana di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica (Sigenp) e coordinato da **Roberto Berni Canani**, ordinario di Pediatria all'Università degli Studi di Napoli Federico II, sono stati pubblicati sull'ultimo numero del *Journal of allergy and clinical immunology global*, la più importante rivista scientifica del settore. "Il nostro studio, condotto dal 2009 al 2021 in tutte le province della Campania, è stato realizzato grazie alla collaborazione di dieci pediatri di famiglia sul territorio, due per ogni provincia", spiega **Berni Canani**. "Monitorando per un decennio un campione di **105.151 bambini** di età compresa tra 0 e 14 anni è stato osservato un aumento progressivo della prevalenza, cioè **+34,4%**, delle allergie alimentari in età pediatrica. L'aumento è stato addirittura maggiore nei bambini di età inferiore ai 3 anni: **+120,8%**. Gli allergeni più frequenti sono risultati il **latte vaccino, le uova e la frutta a guscio**. Un bambino su quattro, tra quelli che hanno sviluppato allergia alimentare, ha presentato storia di **shock anafilattico**, confermando un trend in aumento non solo della prevalenza ma anche della severità delle allergie alimentari in età pediatrica nel nostro Paese, in linea con precedenti dati ottenuti dal medesimo gruppo di ricerca interrogando il database del ministero della Salute, dove si era rilevato un aumento del 400% dei casi di accessi in pronto soccorso in Italia per anafilassi da cibo nell'ultimo decennio". I risultati ottenuti con la ricerca in Campania, secondo l'esperto, rispecchiano la realtà delle **altre Regioni italiane**. "Estendendo questi risultati alla popolazione pe-

diatrica generale italiana per un totale di 7.636.545 bambini e ragazzi fino ai 14 anni, stimiamo che attualmente vi siano **oltre 92 mila bambini in Italia affetti da allergia alimentare**", prosegue Canani.

A che cosa è dovuto l'aumento vertiginoso della prevalenza di queste condizioni? "Le cause possono essere molteplici, da una **eccesiva prescrizione di antibiotici e farmaci inibitori dell'acidità gastrica, all'uso di disinfettanti e antisettici**", precisa l'esperto. "Ma un ruolo di grande importanza nel favorire la comparsa di allergie alimentari è dato dall'aumento continuo e inarrestabile del consumo di **alimenti ultraprocescati** in età cosiddetta pediatrica già a partire dal primo anno di vita. Questi alimenti sono in grado di alterare il sistema immunitario e scatenare la comparsa di allergie".

Nicola Miglino

Fonte: Volume 3, Issue 3, August 2024, 100246



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