M.D.
MEDICINAE DOCTOR
Anno XXXII, numero 5 - 2025
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

FOCUS ON 6

**Mmg quale futuro? Il dibattito continua**

CONTRAPPUNTO 11

**Medicina automatizzata: il medico sarà solo un algoritmo?**

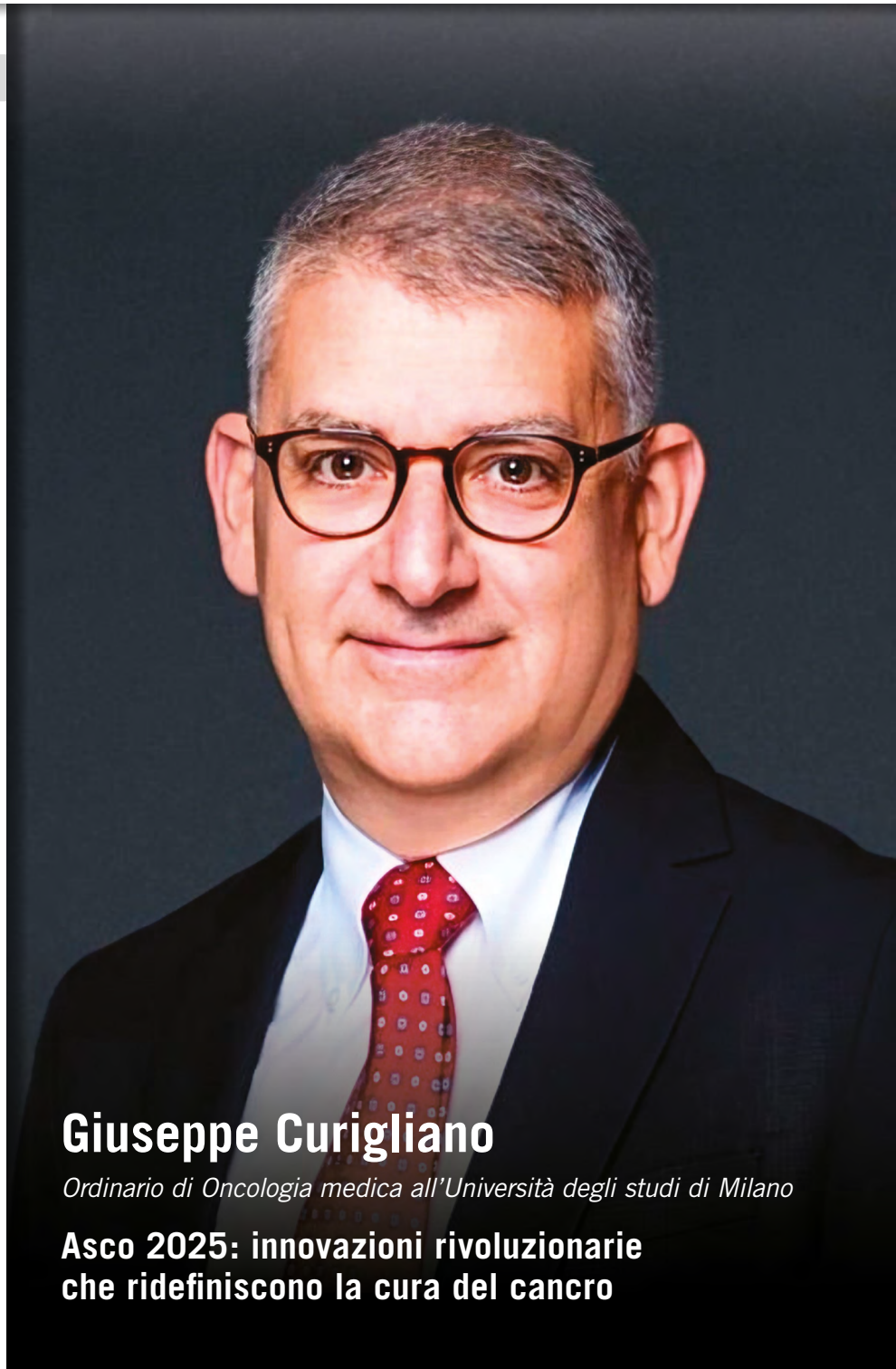
PREVENZIONE 25

**La piramide della dieta mediterranea si aggiorna**

PRATICA MEDICA 28

**Acido bempedoico: un'opzione innovativa per la terapia delle dislipidemie**

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



## Giuseppe Curigliano

*Ordinario di Oncologia medica all'Università degli studi di Milano*

**Asco 2025: innovazioni rivoluzionarie che ridefiniscono la cura del cancro**

M.D.
MEDICINAE DOCTOR

**M.D. Medicinae Doctor**

Anno XXXII numero 5 giugno-luglio 2025

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

**Advertising**
Giancarlo Confalonieri
Luana De Stefano
Sara Simone
Sara Carlomagno
mkt@passonieditore.it

**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: Sincronia - Legnano

# In questo numero

## ATTUALITÀ

**Prima pagina**
Medicina generale, evocata ma non inclusa ..... 5

**Focus on**
Mmg quale futuro? Il dibattito continua ..... 6
- *Dai social alla riflessione: analizzare i testi normativi* ..... 6
- *La via è quella della flessibilità contrattuale* ..... 7
- *Trasformare radicalmente il sistema convenzionale* ..... 8
- *La questione è seria e non servono scorciatoie* ..... 9
- *È tempo di scelte decisive* ..... 10

**Contrappunto**
Medicina automatizzata: il medico sarà solo un algoritmo? ..... 11

**Relazione e cura**
I codici nascosti che possono bloccare o trasformare la comunicazione in cura ..... 13

## CLINICA E TERAPIA

**Intervista**
Asco 2025: innovazioni rivoluzionarie che ridefiniscono la cura del cancro ..... 16

**Linee guida**
Il Mmg al centro della lotta alla Fa: strategie innovative e gestione del rischio ..... 21

**Management**
La telemedicina in nefrologia, opportunità e complessità ..... 22

**Prevenzione**
Nuova piramide della dieta mediterranea: un modello di salute e sostenibilità ..... 24

**Terapia**
Terapia genica: innovazione negli approcci metodologici per la cura delle malattie ..... 26

**Pratica medica**
Acido bempedoico: un'opzione innovativa per la terapia delle dislipidemie ..... 28

# Medicina generale, evocata ma non inclusa

Anna Sgritto

Nel linguaggio programmatico della sanità italiana, i Mmg non mancano mai. Sono i "pilastri del Ssn", i garanti della prossimità, i motori della territorialità, gli interpreti della presa in carico. È una centralità verbale, per non dire retorica, che si ripete con ogni nuova riforma annunciata: dalla legge sulla sanità di iniziativa alle Case di Comunità, dal "ruolo unico" al nuovo modello di prevenzione. E tuttavia, quando si passa dalla narrativa alla progettazione operativa, dal convegno alla delibera, quel protagonismo svanisce. I Mmg tornano ad essere ciò che il sistema ha troppo spesso preteso da loro: presupposti e non soggetti.

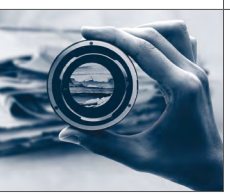
Il recente *Decalogo della Prevenzione* presentato dal Ministero della Salute agli Stati Generali della Prevenzione è l'ultimo esempio di questa dinamica. Dieci azioni condivisibili, dieci impegni verso una sanità "proattiva", che metta al centro la promozione della salute e la riduzione dei fattori di rischio. Un approccio moderno, trasversale, integrato. Ma che nell'elenco delle strategie dimentica proprio il ruolo di chi la prevenzione la esercita quotidianamente: i medici di famiglia.

Non si tratta di una questione simbolica. Non è solo una svista narrativa. È un limite strutturale. Perché la medicina di iniziativa, la diagnosi precoce, il monitoraggio delle cronicità, la promozione vaccinale e la sorveglianza dei determinanti di salute non esistono senza la Medicina generale. Non solo perché è lì che transita la stragrande maggioranza dei cittadini, ma perché è proprio lì che le strategie di prevenzione si traducono in gesti, scelte, relazioni di cura. Eppure, nel decalogo ministeriale non c'è una riga sul rafforzamento del ruolo dei Mmg, né sui supporti organizzativi necessari perché possano partecipare da protagonisti. Nessun investimento mirato, nessuna menzione operativa, nessuna progettazione che li includa formalmente nella governance.

Nel frattempo, i dati parlano chiaro: meno del 5% della spesa sanitaria viene oggi destinata alla prevenzione. E tra le risorse già assegnate una quota significativa rimane inutilizzata, perché? La risposta, spesso, è semplice: mancano gli strumenti, manca il personale, mancano i percorsi. E manca, ancora una volta, il coinvolgimento di chi quei bisogni li conosce, li intercetta e li gestisce.

È un paradosso: mentre il sistema sanitario ragiona di transizione territoriale, i medici di famiglia restano ai margini della costruzione delle politiche. Vengono evocati come figure necessarie, ma non convocati come attori responsabili. Si moltiplicano i riferimenti al loro ruolo, ma si continua a immaginarli come accessori del sistema, e non come co-autori del cambiamento. E intanto crescono le difficoltà sul campo: carichi burocratici insostenibili, carenza di nuovi ingressi, incertezze contrattuali e organizzative che rendono il lavoro poco attrattivo e sempre più fragile.

Se davvero la sanità italiana vuole diventare "proattiva", non può farlo con strumenti solo digitali o modelli solo centralizzati. Ha bisogno di alleanze concrete. E la prima, inevitabile, è proprio con la Medicina generale. Non si può più parlare di prevenzione, riforma territoriale, continuità assistenziale, fragilità e cronicità, senza mettere i Mmg al tavolo dove si decide. Con risorse, formazione, responsabilità definite e uno sguardo di sistema. Perché un sistema sanitario che continua a evocare i suoi pilastri, ma che non li include nella costruzione quotidiana del servizio, non è semplicemente inefficace. È incoerente.



# Mmg quale futuro? Il dibattito continua

I risultati della survey lanciata da M.D. Medicinae Doctor: "Convenzione o dipendenza? dite la vostra" sono stati commentati dai leader sindacali di categoria ed evidenziano la necessità di un confronto approfondito su tale problematica

A cura di **Anna Sgritto**

I commenti dei principali sindacati, inviati alla redazione di *M.D. Medicinae Doctor*, confermano quanto il tema dell'inquadramento dei medici di medicina generale sia attuale e divisivo. In un dibattito spesso vivace ma frammentato, che si consuma prevalentemente sui *social*, mancano spazi di approfondimento e proposte svincolate da interessi particolari: in questo contesto, la nostra *survey* "Convenzionati o dipendenti? Dite la vostra" (*M.D.* 2025; 4:6-10) - con oltre 1.100 risposte - ha aperto un confronto articolato, tra chi difende la convenzione, chi propone di riformarla, chi chiede più tutele e chi auspica l'introduzione della dipendenza nel disegno complessivo della sanità territoriale.

## I COMMENTI

**Fiorenzo Corti** - *Vicesegretario nazionale di Fimmg*

### Dai social alla riflessione: analizzare i testi normativi

Ho letto con interesse i dati del sondaggio recentemente pubblicato dalla Vostra rivista, che ha fotografato l'opinione dei medici di famiglia rispetto alla possibile scelta tra il lavoro in convenzione e quello in regime di dipendenza. A dire il vero, mi aspettavo numeri decisamente inferiori per quanto riguarda la preferenza verso la dipendenza. Tuttavia, questo è il *sentiment* emerso tra i vostri lettori, e non posso che prenderne atto.
È evidente che il lavoro dipendente rappresenta una forma occupazionale più stabile e meno soggetta a mutamenti repentini. Al contrario, il regime convenzionale - ancora in attesa dell'Atto di indirizzo da parte delle Regioni necessario ad avviare la trattativa per il triennio 2022-2024 - appare oggi incerto, soprattutto alla luce della possibile riforma della sanità territoriale. Le modifiche in discussione rischiano di stravolgere le attuali modalità assistenziali e il ruolo stesso del medico di famiglia. I dati del sondaggio indicano chiaramente come la preferenza per la dipendenza sia più marcata, seppur ancora minoritaria, tra le donne, i giovani colleghi e i professionisti operanti nelle regioni meridionali. Un dato che desta preoccupazione.
Al di là delle opinioni personali, emerge con forza un bisogno formativo concreto: molti colleghi non hanno ancora piena conoscenza e consapevolezza di cosa comportino, in termini pratici e organizzativi, il lavoro dipendente e quello autonomo in convenzione.
Particolarmente rilevante, in tal senso, è il documento approvato dalla Conferenza delle Regioni, che ipotizza la possibilità per ogni singolo medico di famiglia di optare individualmente per la dipendenza o la convenzione. Non entrerò nel merito normativo - già egregiamente trattato su queste pagine da colleghi ben più esperti di me - ma mi preme offrire alcuni spunti di riflessione.
Nel vivace e spesso disordinato dibattito che si sviluppa sui *social* tra i medici di famiglia, mancano purtroppo momenti di approfondimento serio e proposte svincolate da interessi particolari. Provo quindi a sintetizzare alcuni aspetti di confronto tra le due opzioni contrattuali.

#### Dipendenza vs convenzione: aspetti a confronto

- **Tutele assistenziali**. Sono sostanzialmente allineate. Nel regime convenzionale, le tutele sono garantite in parte da polizze assicurative private presenti nell'Acn e in parte dall'Enpam in questo secondo caso per i periodi di malattia più lunghi.

• **Tutele previdenziali**. L'Enpam garantisce prestazioni generalmente più vantaggiose rispetto all'Inps: basti pensare al *bonus* di 10 anni per invalidità, alla reversibilità, al *long-term care*. Ma su questo tema servirebbe un approfondimento specifico da parte di esperti del settore.
• **Remunerazione**. Nel regime di dipendenza, la Ral (Retribuzione annua lorda) oscilla tra i 40.000 e i 60.000 euro, pari a circa 2.500 euro netti al mese, che possono arrivare a 3.000 con turni (notti e festivi) e attività aggiuntive. In convenzione, invece, il reddito varia notevolmente in base alla propria attività e alle proprie scelte (andrebbe analizzata ogni singola Certificazione unica), alla modalità di pagamento (quota capitaria o oraria) e alla gestione economica individuale. Quanto alla tredicesima, vale la pena ricordare che i compensi convenzionati sono suddivisi in 12 mensilità: una scelta contrattuale consapevole, meglio così che in 13 mensilità: il compenso annuo non cambierebbe.
• **Ferie e sostituzioni**. È da valutare attentamente il ruolo dell'associazionismo tra medici per garantire la copertura durante le assenze, in particolare nei periodi di vacanza. In convenzione, in assenza di un sostituto messo a disposizione dal titolare, è l'Azienda sanitaria che deve provvedere.
• **Autonomia professionale**. Nel lavoro dipendente, vi è l'obbligo di eseguire ordini di servizio, incluso il trasferimento tra sedi diverse all'interno delle strutture territoriali. In convenzione, l'autonomia è maggiore, anche nella gestione clinica.
• **Rapporto con i pazienti**. La dipendenza rischia di determinare una progressiva "anonimizzazione" del rapporto medico-paziente, la scomparsa del rapporto di fiducia, compromettendo la continuità dell'assistenza non solo al singolo, ma all'intera famiglia - un aspetto centrale nella medicina di famiglia.
• **Conciliazione vita-lavoro**. Tema attualissimo, ma non risolvibile automaticamente con il passaggio alla dipendenza. Anzi, potrebbe generare nuove rigidità.
• **Burocrazia**. Altro nodo cruciale. Anche i colleghi ospedalieri lamentano una crescente burocratizzazione: il problema non è limitato alla medicina convenzionata.
• **Ruolo imprenditoriale**. Nel regime convenzionale, il medico è anche datore di lavoro: può decidere come organizzare il lavoro dei propri collaboratori e infermieri. Ciò può rappresentare un valore o un onere, a seconda della prospettiva, anche qui, sempre più necessario nell'attività convenzionata agire più sugli investimenti che non sulla semplice riduzione dei costi. E uno sguardo sulle realtà di sviluppo organizzativo diffuse, purtroppo a macchia di leopardo, sul territorio nazionale, andrebbe assolutamente dato.
• **Gerarchia professionale**. Un paradosso della proposta di diventare dirigenti Mmg dipendenti dal Ssn: siamo tutti "dirigenti", ma spesso senza un'organizzazione strutturata o personale adeguato. Rischiamo di trasformarci in un esercito di generali senza truppe.

Queste riflessioni non pretendono di essere esaustive. Tuttavia, è evidente la necessità di superare la superficialità del dibattito *social* e affrontare con serietà, studio e spirito critico i testi normativi e contrattuali che regolano la nostra professione.
Volutamente lascio ai lettori e a successivi approfondimenti una questione centrale, ma spesso ignorata: il ruolo crescente dell'offerta assistenziale territoriale extra-Ssn (privato puro, assicurazioni, mutue integrative, *welfare* aziendale). È uno scenario in rapida espansione, dal quale i futuri medici di famiglia dipendenti rischiano di rimanere esclusi.
Il tempo per discutere e riflettere c'è, vale la pena di iniziare ora.

---

**Pina Onotri** - *Segretario generale Smi*

## La via è quella della flessibilità contrattuale

Ho letto con interesse i risultati della vostra *survey* e la prima cosa che voglio affermare è che il futuro della professione di medico di medicina generale non può essere deciso a tavolino con un semplice atto burocratico senza tenere conto dei bisogni della categoria e delle molteplici varianti presenti nel lavoro dei medici.
Per riformare la Medicina generale sosteniamo, da tempo, che vi sia bisogno di una flessibilità contrattuale per far sì che l'organizzazione del lavoro si adatti alle esigenze di conciliazione vita /lavoro delle giovani leve.
Ma per attuare questo progetto bisogna superare e abbandonare il ruolo unico, concepito 20 anni fa in piena pletora medica e declinato oggi in maniera anacronistica e non rispondente ai tempi. Il nuovo ruolo unico, previsto dall'Acn 2024 e approvato dalla Conferenza Stato-Regioni, impone ai medici un'organizzazione rigida e insostenibile, costringendoli a svolgere contemporaneamente medicina di famiglia e continuità assistenziale, senza possibilità di scelta e ignorando carichi

di lavoro, competenze specifiche e vita personale.
Il Sindacato medici italiani (Smi) ritiene indispensabile che per ogni tipologia contrattuale che si andrà a declinare bisogna prevedere adeguate tutele, come il riconoscimento dell'infortunio sul lavoro, il diritto alle ferie, la maternità assistita, i permessi per malattia, misure certe in materia di sostegno ad *handicap* e per le sostituzioni per poter fruire del riposo, nonché politiche continuative per le pari opportunità. Il diritto al lavoro si deve coniugare al diritto alla vita familiare e personale anche per i medici dell'area convenzionata, pena l'abbandono della professione. Lo *status* di liberi professionisti che, contrattualmente ci è stato cucito addosso, è sembrato sempre una forzatura, in quanto di liberi professionisti abbiamo sempre e solo avuto il rischio d'impresa, mentre ci siamo sempre più sentiti, per tutti gli obblighi che ci sono piovuti addosso senza concertazione alcuna, dipendenti senza tutele.
Non abbiamo, per queste ragioni, nessuna preclusione concettuale alla dipendenza o alla Convenzione che possa prevedere, oltre la scelta capitaria, anche un monte ore, con relative tutele, come quelle previste dal contratto della specialistica ambulatoriale.
Una soluzione potrebbe essere quella di rendere complementare, se proprio vogliamo continuare a dare valore alla scelta fiduciaria del cittadino, le ore svolte con il carico assistenziale di ciascun medico creando un principio di equivalenza. Un medico con 650 pazienti è compatibile con 24h di attività oraria, un medico con mille pazienti con 12h, un medico con 1.200 pazienti con 6h di attività riconoscendogli un compenso misto quota oraria (con relative tutele) quota capitaria. Prevedendo la possibilità di *part time* (autolimitazione scelte/ore), allo *smart working*, dell'esclusione di lavoro notturno per età, per patologie, per figli minori, al riconoscimento del lavoro usurante se si fanno più di 62 turni notturni all' anno, etc., nonché la valorizzazione del lavoro straordinario.
Un'altra soluzione, che può essere realizzata contestualmente alle altre è quella di modificare l'articolo 8 della legge 502/92 per riaprire al convenzionamento l'area della medicina dei servizi. Le aziende sanitarie, in questo modo, avrebbero la possibilità d'incaricare stabilmente a tempo pieno e indeterminato, così come si procede per i bandi del ruolo unico, i medici convenzionati presenti nelle graduatorie di settore che ad oggi si occupano, a titolo esemplificativo e non esaustivo, di assistenza domiciliare integrata, prevenzione e igiene, vaccinazioni, medicina legale, direzione sanitaria e quant'altro necessita. Questi medici, di fatto, già oggi, potrebbero contribuire al debito orario nelle Case di Comunità.
Infine, prevedere il passaggio a dipendenza su base volontaria per il personale già in servizio.
Occorre pensare a una migliore organizzazione del lavoro, nonché la definizione dei compiti e dei ruoli ben chiari dei medici di medicina generale all'interno del Ssn all'insegna della flessibilità.

**Angelo Testa** - *Presidente Snami*

## Trasformare radicalmente il sistema convenzionale

"I risultati del sondaggio promosso da *M.D. Medicinae Doctor* confermano quelli del sondaggio lanciato da Snami a inizio anno: la professione del medico di medicina generale è oggi spaccata tra esigenze diverse, non tanto per ideologia, ma per condizioni generazionali, territoriali e di contesto. Se da un lato permane una solida maggioranza che preferisce il modello convenzionato - come dimostrano sia il 58,5% emerso dall'indagine di *M.D.* che i dati raccolti nel nostro sondaggio - è altrettanto evidente che una parte non trascurabile della categoria, in particolare tra i medici più giovani e nel Sud Italia, guarda con interesse a un modello di dipendenza. Questo è il segno di un disagio profondo, dettato dalla mancanza di tutele, dal carico burocratico e dalla percezione di isolamento.
Tuttavia, come abbiamo avuto modo di ribadire anche nei nostri comunicati, riteniamo che la vera sfida non sia scegliere tra convenzione o dipendenza, ma trasformare radicalmente l'attuale sistema convenzionale, rendendolo più moderno, sostenibile e attrattivo. Snami si oppone con fermezza a ogni tentativo di subordinare la figura del Mmg a un modello aziendalista, che ne snaturerebbe il ruo-

lo e romperebbe il legame fiduciario con i pazienti.
È necessaria arrivare ad Acn più vicino alla specialistica ambulatoriale per quanto riguarda la parte oraria, con l'introduzione di reali tutele per la maternità, la malattia, le ferie anche per il medico a scelta.
Dobbiamo perseguire, lo chiediamo da anni, una drastica riduzione della burocrazia, con l'introduzione dell'auto certificazione per i primi 3 giorni di malattia, e il riconoscimento pieno e formale del Corso di Formazione specifica in Medicina generale come vera specializzazione universitaria.
Il nostro sondaggio e quello di *M.D.* non fanno che rafforzare una convinzione che abbiamo da tempo: la Medicina generale va rifondata partendo dalla base e ascoltando i professionisti, non imponendo modelli dall'alto o rincorrendo soluzioni che giuridicamente, oggi, non stanno nemmeno in piedi senza una legge apposita. Non si può vendere l'illusione della dipendenza come scorciatoia a problemi che devono essere risolti con coraggio politico, investimenti e visione.
Snami è pronto a fare la sua parte, come sempre, ma su basi chiare: autonomia, garanzie e futuro per la medicina generale italiana".

---

**Francesco Esposito** - *Segretario nazionale Fmt*

## La questione è seria e non servono scorciatoie

Un sondaggio interessante quello lanciato dalla vostra rivista che fotografa la grande confusione che attraversa il dibattito politico sulla sanità pubblica, la professione, e il futuro della medicina generale e del territorio.
Dai vostri dati emerge come tra i più giovani, dopo la campagna "allarmista" di alcuni grandi giornali, si sia aperta una breccia: si è diffusa la sensazione che la dipendenza possa essere un "rifugio" sicuro alle difficoltà della professione. Ma i numeri in questo segmento di età sono anche molto mutevoli, non a caso in un precedente sondaggio del Centro Studi Maccacaro di Fismu la grande maggioranza degli intervistati tra i 37-50 anni era, invece, a favore della Convenzione.
Stabile contro la dipendenza è la fascia più adulta e non è un caso: diverse generazioni di medici hanno già dovuto attraversare molteplici cambiamenti organizzativi e normativi in questi anni, dallo studio solitario alle medicine di gruppo, dalla guardia medica abbandonata in un vetusto ambulatorio, alla scommessa delle Uccp e Aft, fino alle attuali e, ancora, futuribili Case di Comunità, al momento solo delle 'scatole vuote'.
Il problema, appunto, è che questi cambiamenti non sono mai stati accompagnati da politiche e investimenti adeguati, da una idea complessiva di riorganizzazione e razionalizzazione dei servizi sanitari e ospedalieri, con la conseguenza che tutte queste trasformazioni hanno rilevato le falle del sistema a danno dei cittadini, vista la mutata domanda di salute; e sono stati degli autentici traumi per molti medici, che hanno visto crescere obblighi, anche burocratici, distorsioni dell'applicazione del ruolo unico, una compressione della loro autonomia e dei loro compensi, e la mancata previsioni di tutele adeguate.
Il vostro sondaggio mette in evidenza questa paura e quindi la fuga verso il 'miraggio' della dipendenza (ma a che condizioni organizzative ed economiche?), almeno tra i giovani, e in alcune regioni, ma soprattutto tra le donne, segmento, questo, che sconta con più difficoltà le conseguenze della mancanza di tutele. Infine, anche in questa sede penso sia opportuno rilanciare la necessità di un confronto vero sui problemi del Ssn e dei medici di medicina generale e del territorio.
Chiariamo alcune questioni: i medici di famiglia non hanno ancora il dono dell'ubiquità, non possono stare sul territorio, e visitando a domicilio pazienti e anziani, ed essere contemporaneamente nella Casa di Comunità. Già lavorano fino, ed oltre, le 40 ore settimanali (la stima è di 1 ora ogni 37,5 pazienti), anche per colpa di carichi burocratici impropri. Non le 15 ore di ambulatorio minime di cui si parla spesso, e a sproposito, su alcuni giornali. Tutto ciò senza tutele: malattie, ferie e maternità, ecc.
Forse bisogna ripartire da qui, invertendo la rotta: meno oneri burocratici, più diritti, più risorse per personale amministrativo e infermieristico, riorganizzazione dei servizi con una convenzione unica dei medici del territorio e della

medicina generale e dell'emergenza-urgenza (il modello della specialistica con tutte le tutele). E anche: politiche attive di conciliazione, ristoro economico e specializzazione in medicina generale
L'ultimo documento delle Regioni, purtroppo, non va in questa direzione, quindi risulterà essere solo un'altra scorciatoia sbagliata: inutile per i cittadini e dannosa per i medici".

**Angela Pacchin** - *Movimento Mmg per la dirigenza*

## È tempo di scelte decisive

Il risultato di questo sondaggio, con un rilevante campione di intervistati (1.124), sancisce inequivocabilmente che l'opzione della dipendenza dal Ssn dei Mmg debba essere inserita senza ulteriori indugi nel disegno di riforma delle cure territoriali in elaborazione tra ministro della Salute e le Regioni. I numeri parlano chiaro e basterebbe il dato complessivo (58,5% pro-convenzione e 41,5% pro-dipendenza) per dire che il numero dei medici pro-dipendenza, rasentando l'equilibrio, è tutt'altro che trascurabile e merita pertanto grande considerazione alla luce dell'attrattività della professione ormai ai minimi storici e in vista di un ulteriore peggioramento per effetto della bocciatura del "Ruolo Unico". Lo abbiamo ben descritto nel nostro documento "*Medici di Medicina Generale: Attrattività della professione*" pubblicato a marzo 2025, nel quale tra le diverse strategie necessarie per ricostruire tale fondamentale aspetto la questione contrattuale è fondamentale. Ma i dati di maggiore rilevanza di questo sondaggio, al di là delle differenze regionali sulle quali pure si dovrebbe riflettere, sono quelli legati al "fattore età" e al "fattore genere" molto semplicemente perché, visto il pensionamento di circa 35.000 Mmg entro il 2027, il futuro di tale professione entro appena due anni, da una parte è nelle mani dei giovani che si trovano a dover scegliere il proprio orientamento professionale dopo la laurea, dall'altra in quelle delle donne medico in considerazione della acclarata femminilizzazione della professione medica che, si stima, saranno la larga maggioranza nei prossimi 10-15 anni grazie alla tendenza stabilmente in crescita dell'1-2% all'anno (secondo i dati Istat Miur, Fnomceo e Ocse 2023 gli studenti di medicina donne sono oltre il 60-65%, le specializzande intorno al 60-62%, i Mmg donne *under* 40 oltre il 50% e fra tutti i medici under 40 circa il 55-58% sono donne, *trend* confermato anche dall'Enpam nel 2025). Premesso ciò, l'essersi dichiarati favorevoli alla dipendenza il 60% dei medici intervistati della fascia d'età 30-40 e il 62% delle donne medico rispetto agli uomini, impone l'avallo di tale opzione da parte del governo quasi come una sorta di "clausola di salvaguardia" rispetto all'estinzione annunciata della figura del Mmg. È evidente che i colleghi over 60 generalmente preferiscano mantenere lo *status quo* e che sono coloro che hanno spostato il risultato di questo sondaggio al 58,5% pro-convenzione, questi colleghi andranno presto in quiescenza e le decisioni sul proprio futuro passeranno ai giovani e alle donne medico. Già altri sondaggi indipendenti, per quanto con campioni leggermente inferiori, avevano prodotto risultati in linea con quello di *M.D. Medicinae Doctor*, in particolare quello di *Aprire Network* - Orgogliosamente Mmg (2020; 566 intervistati; età media 30 anni; 49% pro-dipendenza, 43% pro-convenzione, 8% altro) e di *DottNet* (2025; 703 intervistati; 52% pro-dipendenza, 42% pro-Convenzione, 6% altro). Non c'è quindi dubbio che stia avvenendo un progressivo diverso posizionamento generazionale dovuto ad un crescente interesse dei medici più giovani verso modelli più strutturati e stabili come quello della dipendenza. Ma in tutta onestà non si può neanche ignorare che le posizioni che emergono da questi sondaggi non sono univoche ed allora perché non adottare un sistema misto che possa essere attrattivo per tutti soddisfacendo le differenti aspettative di ognuno? Diversi Paesi in Europa hanno adottato sistemi ibridi proprio con la finalità di bilanciare l'efficienza e l'accesso per i pazienti con la stabilità e attrattività del lavoro. Infine una considerazione da giovane donna medico. Per come è strutturata oggi la famiglia in Italia, troppe incombenze familiari gravano ancora prevalentemente sulle spalle delle donne. Godere di diritti/tutele per la maternità, l'allattamento, per l'assistenza a figli e familiari e per la malattia, senza l'angoscia di dover ricercare sostituti sempre più introvabili e costosi, non ha prezzo.

# Medicina automatizzata: il medico sarà solo un algoritmo?

L'impiego di chatbot e risposte automatizzate solleva interrogativi cruciali sulla trasparenza, l'etica e la sicurezza, mettendo a rischio non solo il rapporto diretto tra medico e paziente, ma anche la qualità dell'assistenza, in un contesto ancora privo di normative stringenti

**Francesco del Zotti** - *Direttore Netaudit*

L'intelligenza artificiale è ormai una realtà consolidata in molteplici settori e la sanità non fa eccezione. Dai sistemi avanzati di analisi delle immagini mediche alle piattaforme di supporto alla diagnosi, l'Ia ha dimostrato di poter migliorare l'efficienza e la precisione delle cure. Tuttavia, la sua applicazione nella comunicazione tra medico e paziente solleva una serie di questioni etiche e pratiche.

Negli Stati Uniti, l'integrazione dell'Ia nelle piattaforme di gestione sanitaria è sempre più diffusa. Uno degli esempi più emblematici è *MyChart*, sviluppato da *Epic systems corporation*, che utilizza *Gpt-4* per generare automaticamente risposte ai pazienti. Secondo un'inchiesta pubblicata dal New York Times nel 2024, molte strutture sanitarie adottano questa tecnologia senza informare adeguatamente i pazienti, compromettendo il principio del consenso informato e minando la fiducia nel sistema sanitario.

## Il funzionamento del sistema automatizzato

La piattaforma *MyChart* consente ai medici di gestire digitalmente le richieste dei pazienti e di generare risposte automatiche basate su algoritmi di Ia. Il processo si articola in quattro fasi:

1. Il paziente invia una richiesta attraverso la piattaforma, relativa a sintomi, prescrizioni o chiarimenti sulle terapie.
2. Il sistema analizza la domanda, attingendo ai dati clinici e farmaceutici presenti nella cartella digitale del paziente.
3. *Gpt-4* elabora una risposta automatizzata, formulando il testo sulla base di informazioni mediche pregresse.
4. Il medico riceve la risposta suggerita e può modificarla o inviarla senza variazioni.

Si stima che circa 15.000 medici e assistenti sanitari in oltre 150 sistemi sanitari negli Stati Uniti utilizzino questa funzionalità. In alcuni centri, persino medici di medicina generale, farmacisti e infermieri hanno accesso a questa tecnologia, ampliando ulteriormente il suo impatto sulla comunicazione clinica.

## Questioni di trasparenza e consenso

Uno degli aspetti più critici riguarda la mancanza di trasparenza. Diversi funzionari sanitari che adottano *MyChart* hanno ammesso di non aver comunicato ai pazienti che alcuni messaggi contengono testo generato dall'Intelligenza artificiale, né di aver ottenuto un consenso informato al riguardo. Questa opacità solleva serie preoccupazioni etiche: i pazienti potrebbero non essere consapevoli di interagire con risposte automatizzate, alterando così la percezione del rapporto medico-paziente.

Alcune strutture sanitarie hanno scelto di inserire un avviso per informare i pazienti sull'origine Ia del testo, sottolineando che le risposte sono supervisionate dal medico. Tuttavia, altri temono che questa informativa possa generare confusione o minare la fiducia nel sistema sanitario, portando i pazienti a sottovalutare la consulenza clinica, anche quando questa è stata revisionata e approvata dai medici.

In mancanza di un quadro regolatorio chiaro, ogni struttura sanitaria è libera di decidere se comunicare o meno l'uso di *MyChart* ai pazienti, lasciando così ampi margini di interpretazione.

## La voce clonata

Un ulteriore sviluppo che ha destato perplessità riguarda la sperimentazione di *chatbot* con voce

clonata del medico. Alcune aziende stanno sviluppando tecnologie in grado di replicare il tono e il modo di parlare dei professionisti sanitari, creando l'illusione di una conversazione diretta.
Se da un lato questa tecnologia potrebbe facilitare la comunicazione, dall'altro solleva interrogativi etici fondamentali: il paziente deve essere informato che sta parlando con un *software* e non con il medico? Per il momento, questo progetto non è stato implementato su larga scala, a causa della forte opposizione della comunità medica, che teme un grave impatto sulla fiducia e sulla relazione diretta con i pazienti.

## Riflessioni

Ciò che desta maggiore inquietudine è notare come i responsabili di questo sistema considerino un ostacolo la trasparenza verso il paziente. L'introduzione dell'Ia sembra sminuire il peso del consenso informato, che, al contrario, dovrebbe essere un pilastro sempre più centrale in medicina.
Nel frattempo, gli stessi sviluppatori, pur riconoscendo l'importanza della relazione medico-paziente, rischiano di non farsi scrupoli nel pensare di trasformare il testo automatizzato in voce clonata del medico, senza necessariamente avvertire il paziente e lo stesso medico.
Un altro dato allarmante riguarda i medici che, presi dal ritmo frenetico delle procedure automatizzate, hanno inviato fino a un terzo dei messaggi senza nemmeno una singola correzione: quindi forse senza nemmeno visionarli? Inoltre, i medici che hanno revisionato sistematicamente le risposte di *MyChart* hanno riscontrato errori nel 7% dei casi.
Qualcuno potrebbe obiettare che anche i medici 'umani' commettono errori. Ma la vera domanda è: "*Anche se fosse impeccabile, vorresti automatizzare uno dei pochi modi in cui interagiamo ancora tra di noi?*"
**Depersonalizzazione della medicina**. La tecnologia offre strumenti avanzati per migliorare l'efficienza delle cure, ma il rischio di depersonalizzare la medicina è reale. La relazione medico-paziente non si basa esclusivamente sulla trasmissione di informazioni, ma anche sulla fiducia, sull'interazione umana e sulla comprensione delle emozioni e delle paure del paziente. Un algoritmo può fornire risposte rapide e precise, ma può rassicurare un paziente di fronte a una diagnosi difficile? Può sostituire uno sguardo di conforto o una parola detta al momento giusto?
Se da un lato l'Intelligenza artificiale può semplificare le procedure burocratiche, ridurre i tempi di attesa e migliorare l'efficienza del sistema sanitario, dall'altro bisogna interrogarsi su quanto sia opportuno automatizzare la comunicazione medica. La medicina non è solo un insieme di dati e diagnosi: è un processo complesso che coinvolge empatia, ascolto attivo e capacità di cogliere sfumature emotive che nessun algoritmo può realmente comprendere.
La crescente digitalizzazione della sanità e l'introduzione di sistemi di Ia sempre più sofisticati sollevano interrogativi etici di primaria importanza. L'assenza di un chiaro quadro normativo lascia spazio a interpretazioni soggettive e decisioni aziendali dettate spesso più da esigenze economiche che dalla tutela del paziente. Il consenso informato, pilastro fondamentale dell'etica medica, rischia di essere ridimensionato a una mera formalità, compromettendo la fiducia nella relazione terapeutica.
**Un futuro possibile**. L'Ia deve essere considerata uno strumento di supporto, non un sostituto dell'interazione umana. Il suo impiego può sicuramente contribuire a una medicina più accessibile ed efficiente, ma deve essere guidato da principi etici solidi e da una regolamentazione chiara, che garantisca la trasparenza nell'uso delle tecnologie e il rispetto dei diritti del paziente.
È fondamentale che la comunità medica mantenga il controllo su queste innovazioni e ne stabilisca i limiti, evitando che la tecnologia si trasformi da alleata a sostituta. L'introduzione di avvisi chiari sull'uso dell'Ia nelle interazioni medico-paziente dovrebbe diventare uno standard, così come la garanzia che il medico resti il principale riferimento decisionale nel percorso di cura.
Gli esseri umani sono, per loro natura, animali sociali, come ci ricorda **Aristotele**. Nessuna tecnologia, per quanto avanzata, può sostituire l'empatia, la sensibilità e la capacità di comprendere il dolore altrui. La medicina non può essere ridotta a un processo automatizzato, perché il suo cuore pulsante è il rapporto umano.
La vera sfida, dunque, non è solo se l'Ia debba essere impiegata, ma come possa essere utilizzata nel rispetto dell'essenza del rapporto medico-paziente. La tecnologia deve rimanere un mezzo, non un fine, un supporto, non un sostituto.
Se la medicina è chiamata a evolversi, deve farlo senza perdere i suoi principi fondamentali: responsabilità, etica e vicinanza emotiva a chi ha bisogno di cura. Solo così potremo garantire un futuro in cui la tecnologia sia davvero al servizio della salute, senza mai compromettere l'umanità della medicina.

# I codici nascosti che possono bloccare o trasformare la comunicazione in cura

Siamo disegnati per relazionarci agli altri, e anche il rapporto medico-paziente richiama in noi il desiderio di stare bene, e nel contempo di essere "visti" e "ascoltati", in una modalità che ci rimanda al nostro primo bisogno di attaccamento: il bisogno di cura. Non è il "cosa" ma il "come" che rende la relazione efficace e l'interazione una vera alleanza terapeutica

A cura di **Livia Tonti** - *Giornalista e Life coach*

Nel comunicare col paziente a volte qualcosa si inceppa, o non funziona come ci si aspetterebbe. Anche se "sulla carta" si stanno seguendo tutte le regole della relazione d'aiuto, dell'ascolto, della scelta delle parole, la persona che si ha davanti non collabora, la si sente distante o addirittura oppositiva, con conseguenze anche sulle opportunità di cura.
Abbiamo chiesto alla dottoressa **Monique Charbonnier**, Psicologa, Psicoterapeuta, formatrice, docente e ricercatrice, Ph.D in Psicologia dello Sviluppo, di aiutarci a comprendere cosa succede in questi casi, cosa entra in gioco e soprattutto cosa si può fare.

**1 Innanzitutto, partiamo dalle definizioni: il medico di fatto si pone per forza di cose in una relazione d'aiuto, ma cosa si intende e cosa significa nel concreto e soprattutto cosa implica?**

Credo che relazione d'aiuto sia prima di tutto la creazione di uno spazio di ascolto attivo, presenza, accoglienza e cura. Dove per cura si intende anche un luogo interiore in cui sentire, insieme al paziente, ciò che sta accadendo, accogliere il vissuto che si manifesta e scegliere quale sia il cammino che corrisponde al meglio per quella singola persona, tenendo conto della sua unicità. La cura si dipana nella qualità relazionale e la prescrizione farmacologica, laddove necessaria, si veste di quella relazione. Il nostro corpo risponde a questi aspetti così delicati in maniera viscerale e, laddove ci sentiamo al sicuro, in uno spazio a noi dedicato, l'assunzione del farmaco e dei suggerimenti del medico seguono un'evoluzione differente e più costruttiva.

**2 L'atto medico si svolge al confine tra scienza ed arte, e il veicolo è proprio la relazione: quali sono gli ingredienti di una interazione efficace?**

La *presenza* è la via maestra per eccellenza: presenza di sguardo, di parola, nella capacità di cogliere non solo il contenuto di ciò che la persona sta esprimendo, ma ancora prima di tutto il suo non verbale, che esprime ciò che vera-

**Dott.ssa Monique Charbonnier**

*Psicologa, Psicoterapeuta, Dr. di Ricerca in Psicologia dello Sviluppo (Ph.D). Formatrice, docente e ricercatrice, si occupa della connessione tra psiche e corpo, unendo la psicoterapia sensomotoria centrata sulle emozioni alla conoscenza profonda della biologia come espressione di un sentire intimo che guida alla comprensione di ciò che il corpo manifesta. Trasmette le sue conoscenze attraverso seminari, conferenze e percorsi di crescita personale individuali e di gruppo concepiti come un ritorno a sé. moniquecharbonnier.it*

mente sta sentendo e provando.
A questa presenza fa seguito la qualità della comunicazione: una comunicazione non violenta, abitata da gentilezza e calma, consente di far arrivare il messaggio che si desidera comunicare, senza che il paziente innalzi le sue **difese psichiche**, chiudendosi interiormente alla ricezione del messaggio. Questa qualità di presenza evoca una maggiore apertura, una maggiore capacità di comprendere il contenuto, e la possibilità di una buona regolazione emotiva.
Anche laddove si verificasse un disappunto, una non condivisione, se la relazione si è vestita di questi ingredienti, la riparazione è sempre possibile. Siamo disegnati per stare in relazione, e anche il rapporto medico- paziente richiama in noi il desiderio di stare bene, di essere ascoltati in una presenza che ci rimanda al nostro primo bisogno di attaccamento: il bisogno di cura. Non è il "cosa" ma il "come" che evoca in noi la sensazione meravigliosa di cura.

## 3 Delle volte i medici si trovano frustrati per il fatto di non sentirsi "ascoltati": perché alcuni pazienti sembrano essere ricettivi e altri no? È "solo" una questione di fiducia, o c'è anche altro?

La fiducia è il risultato di un processo fatto di tanti piccoli passi. Potremmo dire che è la *conseguenza* e non la *causa* di una interazione efficace. Per fidarsi è necessario fare esperienza di quella relazione e osservare come le fratture possano incontrare le riparazioni.
Se non si viene ascoltati è perché non ci si è accorti di fratture dell'alleanza terapeutica e si procede nel tentativo invano di comunicare il proprio contenuto, incontrando una profonda frustrazione poiché dall'altra parte il paziente non c'è più, ha innalzato le difese e si è chiuso nel suo mondo interiore, cadendo a volte nella compiacenza a volte nell'opposizione. E qualunque prescrizione venga fatta, sarà destinata all'inefficacia, visto che qualunque messaggio dall'esterno viene veicolato filtrato e "tradotto" dal proprio sentire cioè dal modo in cui si inserisce nei nostri schemi e dalle emozioni che questo ci evoca.
Le cause principali di fratture dell'alleanza terapeutica possiamo individuarle in alcune attitudini, come l'incapacità di uscire dalla propria prospettiva, la necessità di avere ragione a tutti i costi, di arroccarsi in ottusità importanti e infine cercare di convincere l'altro della propria idea o soluzione veicolando la comunicazione con l'emozione *paura (tabella 1)*.

TABELLA 1

**Principali cause di rottura dell'alleanza terapeutica**

| |
|---|
| • rifiuto o incapacità di spostarsi dalla propria prospettiva |
| • necessità di avere ragione |
| • arroccamento su ottusità importanti |
| • cercare di convincere l'altro veicolando la comunicazione con la paura |

## 4 E poi c'è il mondo del medico: quali sono gli elementi che possono influire sulla relazione col paziente?

Bellissima domanda!
La parola chiave è il mondo interiore del medico, in cui i suoi vissuti emotivi la fanno da padrone. Ciò che il medico sente, la sua storia evolutiva, i suoi dolori, le sue credenze, i suoi irrisolti, sono ciò che più di ogni altra cosa viene trasmesso a livello inconscio. Più il medico ne è inconsapevole, più la loro presenza, il loro impatto nella comunicazione saranno potenti.
La paura, l'emozione che più di ogni altra gioca la partita nel caso di una malattia o di un sintomo che non passa, arriverà in modo dirompente al paziente, se appartiene anche al medico. La consapevolezza, la capacità di percepirsi, diventa il passaggio obbligato per non proiettare sul paziente ciò che non si è potuto accogliere dentro di sé.
Non dimentichiamo che il medico è meravigliosamente umano e in questa umanità abita la sua vulnerabilità, che non può che essere accolta, con la verità del cuore, perché possa incontrare il paziente in quello spazio in cui ci si riconosce come simili, ma in cui la competenza del medico può trovare la

strada per raggiungere il paziente e accompagnarlo nella cura.

### 5 Quali consigli puoi dare per instaurare una relazione efficace col paziente, tenendo conto di questo incontro tra mondi?

Il primo ingrediente per poter costruire una relazione efficace, è l'**accoglienza**: la modalità con cui si viene accolti, se con presenza o distrattamente, apre i primi passi della danza relazionale. Ci si annusa sin dai primi istanti! Accogliere significa rivolgere uno sguardo in cui si vede *davvero* l'altro, e fare spazio dentro di sé, a favore dell'altro. Vuol dire anche osservare senza giudizio una verità che non ci appartiene, un punto di vista diverso dal nostro.
Questo si traduce nel secondo passaggio, che prende il nome di **rispetto**, che significa, a volte, anche fare un passo indietro di fronte a scelte che sarebbero così lontane dalle nostre, che ai nostri occhi potrebbero risultare addirittura incomprensibili.
Il passaggio successivo è l'**ascolto attivo**, ovvero la validazione emotiva del paziente. Questo passaggio significa dare cittadinanza a ciò che il paziente sta esprimendo, riconoscendo se si sta disregolando e permettendogli di ritrovare una buona regolazione emotiva. Diversamente, tutto ciò che verrà comunicato non potrà né essere integrato né tanto meno essere compreso: se il paziente è in preda alla paura e quest'ultima viene presa in considerazione solo a livello marginale, si trasformerà in angoscia, e la comunicazione ne verrà compromessa a livello di relazione: di fatto rappresenta una frattura dell'alleanza terapeutica.
La **presenza** da parte del medico, consente di poter riconoscere anche l'urgenza soggettiva del paziente, di declinare il bisogno più importante in quel momento, e di poter delineare come procedere in base all'unicità di quella singola persona.
L'integrità della parola, abita una presenza di qualità, ovvero: ciò che dico, ciò che esprimo, è vestito di sincerità e di verità? Questa integrità si dipana con un movimento che recita in questo modo: sento ciò che dico e dico ciò che sento? L'intelligenza fondamentale che ci orienta nella vita. Saper tessere questi ingredienti nel loro insieme è ciò che consente a quella relazione di divenire cura.

# Asco 2025: innovazioni rivoluzionarie che ridefiniscono la cura del cancro

Giuseppe Curigliano illustra i progressi significativi presentati di recente al congresso mondiale di oncologia a Chicago e ribadisce il ruolo cruciale del Medico di medicina generale nella diagnosi precoce, nel supporto ai pazienti durante i trattamenti e nella gestione degli effetti collaterali, sottolineando la necessità di una maggiore integrazione con gli specialisti oncologi

**Nicola Miglino**

Il congresso **Asco 2025** (American society of clinical oncology), tenutosi di recente a Chicago, ha messo in luce progressi significativi in diverse aree oncologiche. Medicina di precisione, immunoterapia e tecnologie avanzate come le biopsie liquide e l'intelligenza artificiale stando cambiando diagnosi e prognosi di tante neoplasie. In questo rapido stravolgimento, il **medico di Medicina generale** è chiamato a un ruolo da protagonista per il prezioso contributo che può dare all'interno di una collaborazione virtuosa tra territorio e specialistica, per trasformare la diagnosi in cura e la cura in qualità di vita per il paziente. Ne parliamo con **Giuseppe Curigliano**, ordinario di Oncologia medica all'Università degli studi di Milano, nonché direttore della divisione di sviluppo nuovi farmaci per terapie innovative, condirettore del programma nuovi farmaci all'Istituto europeo di oncologia e presidente eletto Esmo (European society for medical oncology) per il biennio 2027/2028.

### Asco 2025, Prof. Curigliano: quali tumori hanno ricevuto maggiore attenzione quest'anno in termini di innovazioni terapeutiche o diagnostiche?

“Diverse le novità. Per quanto riguarda il **tumore al seno**, AstraZeneca ha presentato risultati promettenti per camizestrant, farmaco che, combinato con un inibitore Cdk4/6, ha ridotto del 56% il rischio di progressione o morte in pazienti con tumore Hr+/Her2- e mutazioni Esr1. L'uso della biopsia liquida in assenza di progressione radiologica ha permesso di identificare precocemente le mutazioni, migliorando la personalizzazione del trattamento. Novità anche per trastuzumab deruxtecan, il cui utilizzo nella prima linea di trattamento dei tumori Her2 positivi in setting metastatico ha migliorato in modo significativo il controllo della malattia, con una differenza di oltre un anno di controllo rispetto alla terapia standard. **Per il polmone**, la combinazione di atezolizumab e lurbinectedina ha mostrato una riduzione del 27% del rischio di morte nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule e nuove opzioni terapeutiche per mutazioni Egfr e Alk hanno migliorato la sopravvivenza e la qualità della vita nei pazienti con Nsclc. Si è visto, inoltre, che l'utilizzo dell'immunoterapia nelle ore mattutine rispetto a quelle pomeridiane migliora controllo di malattia e sopravvivenza. Lo stress è minore al mattino e questo migliora forse il beneficio della terapia”.

### Quali progressi sul fronte di tumori cerebrali e gastrointestinali?

“Nel primo caso, abbiamo visto come il farmaco vorasidenib si sia dimostrato in grado di prolungare il tempo alla recidiva nei gliomi di basso grado Idh-mutati, con buona tollerabilità. Per il **cancro esofageo**, l'aggiunta di tislelizumab alla chemio pre-operatoria ha raddoppiato il tasso di risposta patologica completa, migliorando la sopravvivenza libera da progressione. Per il **cancro gastrico Her+**, evorpacept, un inibitore del checkpoint Cd47, combinato con trastuzumab e paclitaxel, ha mostrato risultati promettenti nei pazienti precedentemente trattati con terapie anti-Her2. **Nel cancro pancreatico**, i pan-Ras inibitori hanno mostrato risposte molecolari profonde nel carcinoma pancreatico duttale, offrendo nuove speranze per terapie mirate, mentre per il **colon**, l'attività fisica dopo un intervento e una chemioterapia adiuvante si è visto che migliorano la sopravvivenza, sottolineando una volta di più come gli stili di vita abbiano un impatto sull'outcome di tale patologia”.

### In ambito genitourinario?

“Per **prostata e vescica**, i test genomici Decipher Prostate e Bladder hanno migliorato la personalizzazione del-

## DALLA RICERCA ALLA CLINICA: UNA VITA DEDICATA AI PAZIENTI

**Giuseppe Curigliano** è vicedirettore scientifico, direttore della divisione di sviluppo precoce di farmaci e co-presidente del programma di terapia sperimentale presso l'istituto europeo di oncologia Irccs di Milano.
È professore ordinario di Oncologia medica presso il dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia dell'Università degli studi di Milano. Inoltre, è membro del Consiglio superiore di sanità in qualità di consulente del ministero della Salute per le questioni di politica contro il cancro.
È il presidente eletto dell'Esmo (European society for medical oncology), che guiderà nel biennio 2027-2028. La sua ricerca traslazionale si concentra sul campo dei biomarcatori e delle terapie personalizzate.
Curigliano è stato identificato fra i ricercatori più influenti al mondo da Clarivate™ (i ricercatori più citati) nel 2022, 2023 e 2024.

le terapie, guidando le decisioni cliniche, mentre per il **carcinoma renale**, il farmaco casdatifan ha mostrato efficacia nei pazienti con carcinoma a cellule chiare refrattari ad altri trattamenti. Inoltre, il biomarcatore Kim-1 si è rivelato utile nel monitorare la risposta alla terapia".

### Come può il medico di Medicina generale contribuire oggi a una diagnosi precoce più efficace?

"Il medico di Medicina generale ha un ruolo centrale nella **diagnosi precoce del cancro**, soprattutto in un'epoca in cui l'accesso tempestivo alle cure è strettamente legato alla prognosi. Oggi, il suo contributo può essere potenziato in diversi modi. Sicuramente sul fronte della vigilanza clinica e dell'interpretazione dei segnali deboli, così come nell'uso appropriato degli strumenti diagnostici di primo livello. Fondamentali, poi, il coinvolgimento per l'adesione e la promozione attiva degli screening oncologici, l'educazione del paziente e l'empowerment, nonché la formazione continua, l'uso dell'intelligenza artificiale e l'integrazione nella rete oncologica. In sintesi, oggi il Mmg è molto più di un "filtro": è un **detector precoce**, un ponte tra territorio e oncologia e un educatore alla salute. Per rendere questo ruolo ancora più incisivo, serve una struttura di supporto integrata, accesso a risorse diagnostiche adeguate e il riconoscimento del suo ruolo strategico nel sistema salute".

### Cosa può fare il Mmg per supportare al meglio i pazienti durante i trattamenti oncologici, anche in ottica di gestione degli effetti collaterali?

"Può svolgere un ruolo cruciale nel supporto continuo e integrato dei pazienti in trattamento, non solo nella fase diagnostica ma anche durante e dopo la terapia attiva, contribuendo in modo sostanziale alla qualità di vita e all'aderenza terapeutica. Sicuramente può svolgere un monitoraggio attivo degli effetti collaterali e un coordinamento della **gestione polipatologica**, considerato che molti pazienti oncologici, specie anziani, hanno patologie croniche concomitanti. Cruciale il suo **supporto psicologico e relazionale**, considerato che, spesso, è il primo interlocutore per esprimere ansie, paure, dubbi o segni di depressione. Altre azioni chiave, la promozione dell'aderenza terapeutica, l'educazione e il counselling continuo, una partecipazione attiva al follow-up oncologico condiviso e l'attivazione della rete territoriale".

### C'è qualcosa che oggi si chiede di più al medico di famiglia rispetto al passato, nella presa in carico oncologica?

"Assolutamente sì. Oggi al medico di famiglia viene richiesto un ruolo molto più ampio, attivo e integrato rispetto al passato. Non è più solo un "segnalatore" iniziale o un gestore delle comorbidità, ma viene sempre più riconosciuto come un **attore chiave del percorso oncologico continuativo**. Gli si chiede maggiore proattività nella diagnosi precoce, più collaborazione strutturata con l'oncologia, gestione degli effetti collaterali e dei trattamenti orali, supporto psicologico e comunicativo, coordinamento e regia della cronicità oncologica, nonché partecipazione alla rete di cure palliative precoci".

### Qual è lo stato attuale degli screening oncologici in Italia?

"Presenta luci e ombre: il Paese dispone di programmi organizzati efficaci e gratuiti, ma la partecipa-

zione è disomogenea e il potenziale di impatto sulla mortalità non è ancora pienamente realizzato ”.

### Cosa possiamo fare per migliorare la situazione?

“ Fondamentale, innanzitutto, ridurre le disuguaglianze regionali. Le regioni del nord hanno tassi di adesione superiori al 60%, mentre quelle del sud inferiori al 30. Serve potenziare i sistemi di invito attivo, migliorare l'accessibilità fisica e informativa e aumentare risorse e personale per le Asl in difficoltà. Gli inviti devono essere più efficaci e personalizzati, mentre oggi molti sono cartacei e generici. Si possono usare messaggi Sms o email personalizzate così come è importante implementare portali digitali per prenotare/ripianificare. I medici di Medicina generale vanno coinvolti attivamente, come **ambasciatori dello screening**, con accesso diretto a liste di pazienti non aderenti, possibilità di prenotare direttamente, incentivi formativi e operativi ”.

### Vi sono screening in corso di validazione scientifica?

“ Ci attendiamo di espandere lo spettro degli screening in base all'evidenza. In fase pilota o di studio abbiamo lo screening polmonare con Tc a bassa dose per forti fumatori. Lo screening per la prostata è ancora controverso, ma si discute di Psa personalizzato per età e rischio familiare. Infine, si parla di auto-prelievo per Hpv, utile per aumentare adesione nelle aree fragili ”.

### C'è un problema di consapevolezza generale nella popolazione, rispetto al valore della prevenzione?

“ Sì, molti cittadini non comprendono l'importanza dello screening asintomatico. Servono campagne più capillari e culturalmente mirate, anche attraverso l'uso di testimonianze, social media, farmacie di prossimità ”.

### Guardando al futuro, quali tecnologie o approcci potrebbero cambiare la pratica clinica nei prossimi anni?

“ L'oncologia è destinata a cambiare radicalmente grazie a tecnologie e approcci innovativi che stanno già dimostrando un potenziale trasformativo, sia in termini di diagnosi precoce, sia di personalizzazione delle terapie. Tra i principali *game changer* attesi nei prossimi anni, sicuramente la biopsia liquida, una tecnica non invasiva che rileva Dna tumorale circolante, Rna, proteine o cellule tumorali nel san-

TABELLA 1

**Mmg, un ponte tra territorio e oncologia**

"Il medico di medicina generale ha un ruolo centrale nella diagnosi precoce del cancro, soprattutto in un'epoca in cui l'accesso tempestivo alle cure è strettamente legato alla prognosi. Oggi, il suo contributo può essere potenziato in diversi modi". Ecco quali, come suggerito da Giuseppe Curigliano

**Vigilanza clinica e interpretazione dei segnali deboli**

- Riconoscere sintomi atipici e persistenti anche se aspecifici (stanchezza, perdita di peso, dolore cronico, cambiamenti intestinali, tosse persistente)
- Tenere conto dei fattori di rischio individuali (fumo, familiarità, età, infezioni croniche, esposizioni ambientali) per personalizzare il sospetto clinico

**Uso appropriato degli strumenti diagnostici di primo livello**

- Esami di laboratorio mirati (per esempio, emocromo con formula, Psa, transaminasi, marcatori specifici solo quando indicati)
- Diagnostica di base: radiografie, ecografie o richieste motivate per esami più approfonditi in presenza di segni di allarme
- Biopsie liquide e test molecolari in contesti specifici, se disponibili a livello territoriale, per stratificare il rischio

**Adesione e promozione attiva degli screening oncologici**

- Invitare e motivare i pazienti a partecipare ai programmi di screening organizzati (mammografia, Pap-test/Hpv, sangue occulto fecale)
- Riconoscere i limiti degli screening e affiancarli a un giudizio clinico dinamico, specialmente nei soggetti ad alto rischio
- Monitorare la compliance e intervenire con azioni di recupero per i non aderenti

**Formazione continua e uso dell'intelligenza artificiale**

- Aggiornamento su linee guida oncologiche e sintomi precoci dei diversi tumori
- Utilizzo di strumenti digitali/algoritmi di supporto decisionale, sempre più integrati nei software gestionali, per identificare pattern sospetti o suggerire indagini precoci

**Integrazione nella rete oncologica**

- Accesso facilitato a consulenze specialistiche, diagnostica avanzata e fast-track oncologici
- Comunicazione efficace con gli oncologi e con i centri di riferimento per una gestione condivisa dei casi sospetti
- Partecipazione attiva ai percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (Pdta)

**Educazione del paziente ed empowerment**

- Sensibilizzazione su segnali d'allarme e comportamenti preventivi. Creazione di un rapporto di fiducia, che favorisca la segnalazione precoce di sintomi spesso sottovalutati

gue. Sarà utile per diagnosi precoce multi-tumorale, rilevazione minima di malattia residua e recidiva molecolare, monitoraggio in tempo reale della risposta ai trattamenti ”.

### Quale ruolo per l'intelligenza artificiale?

“ Ci aiuterà a trasformare i dati clinici in decisioni intelligenti. Per esempio, radiomica e AI imaging consentiranno l'analisi avanzata di immagini Tc, Rm, Pet per scoprire pattern invisibili all'occhio umano. Si parla anche di patologia digitale, ovvero di riconoscimento automatico di sottotipi istologici, grading, marker molecolari, così come di AI clinica, con la messa a disposizione di algoritmi predittivi per scelta terapeutica, stratificazione del rischio e gestione degli effetti collaterali, per non dire della possibilità per Mmg e oncologo di ricevere alert automatici da sistemi di AI clinica ”.

### Si parla tanto di vaccini anti-cancro, medicina di precisione terapie cellulari e geniche. A che punto siamo?

“ I vaccini terapeutici a mRna, con applicazioni nel melanoma, nel pancreas e nel tumore del polmone, vengono sviluppati sulla base delle mutazioni del tumore individuale. Abbiamo poi i vaccini preventivi di nuova generazione: oltre Hpv ed epatite B, se ne stanno studiando per Ebv, Helicobacter pylori. Studi in corso con BioNTech, Moderna, Genentech suggeriscono dati promettenti già nel melanoma e nel polmone.
Per quanto riguarda la **medicina di precisione, l'integrazione** di genomica, trascrittomica, epigenomica, metabolomica e microbioma contribuirà a scelte terapeutiche mirate, previsione della tossicità, identificazione di nuove combinazioni terapeutiche.
Infine, le **terapie cellulari e geniche, ovvero** il paziente curato con le proprie cellule riprogrammate. Abbiamo le Car-T di seconda generazione, che consentono un'espansione delle applicazioni ai tumori solidi, le cellule Nk ingegnerizzate e la terapia con tumor-infiltrating lymphocytes o Til e l'editing genico, o Crispr, per disattivare geni driver o di resistenza. Senza dimenticare le sfide che tutto ciò impone, quali costi elevati, tossicità immunologiche e logistica complessa ”.

### La sanità digitale sarà utile per una oncologia di prossimità?

“ La tecnologia deve essere al servizio della continuità di cura. Wearables, app e telemonitoraggio sono im-

TABELLA 2

**Segnali subdoli da non sottovalutare**

Ecco alcuni importanti segni e sintomi da prendere in seria considerazione per un sospetto oncologico, come suggerito da Giuseppe Curigliano

| | |
|---|---|
| **Perdita di peso involontaria**<br>Una perdita >5% del peso corporeo in sei mesi senza cause apparenti può essere un campanello d'allarme precoce per neoplasie pancreatiche, gastrointestinali, polmonari o linfomi | **Dispepsia atipica o sazietà precoce**<br>Soprattutto in pazienti over 50: può essere indice di neoplasie gastriche o pancreatiche |
| **Stanchezza persistente o sproporzionata**<br>Non giustificata da sforzi, infezioni o anemia note. Può essere il primo sintomo di neoplasie ematologiche o tumori solidi con malnutrizione o infiammazione sistemica | **Sanguinamenti inspiegabili**<br>Gengive, urine, feci, o perdite vaginali anomale (post-menopausali): mai considerare “banali” finché non si chiarisce l'origine |
| **Modifiche dell'alvo (diarrea/stitichezza) persistenti**<br>Se associate a sangue occulto, meteorismo o senso di evacuazione incompleta → colon-retto, anche in assenza di dolore | **Masse o rigonfiamenti non dolenti**<br>In qualsiasi distretto corporeo (linfonodi, testicoli, mammella, addome): sempre da indagare se persistenti o in crescita |
| **Dolori vaghi o migranti** *(per esempio, addominali, lombari, ossei)*<br>Non spiegati da esami o che non migliorano con i trattamenti, possono celare tumori pancreatici, ossei, renali o ovarici | **Febbricola o sudorazioni notturne**<br>Se croniche e non spiegate da infezioni → considerare linfomi, leucemie o tumori solidi in fase iniziale |
| **Sintomi respiratori “banali” ma persistenti**<br>Tosse secca o catarrale che dura >3-4 settimane, voce rauca, respiro corto. Soprattutto nei fumatori: rischio di tumore del polmone o laringe | **Alterazioni cutanee persistenti**<br>Lesioni pigmentate, non cicatrizzanti, o che cambiano forma/colore → melanoma o carcinomi cutanei. Prurito generalizzato, soprattutto notturno, può precedere linfomi |

TABELLA 3

**Le 7 azioni chiave del Medico di medicina generale**

Il Mmg può svolgere un ruolo cruciale nel supporto continuo e integrato dei pazienti oncologici in trattamento, non solo nella fase diagnostica ma anche durante e dopo la terapia attiva, contribuendo in modo sostanziale alla qualità di vita e all'aderenza terapeutica. Ecco le azioni suggerite da Giuseppe Curigliano

**Monitoraggio attivo degli effetti collaterali**
- Gestione di tossicità comuni (astenia, mucositi, nausea, diarrea, rash, dolore neuropatico, infezioni lievi, alterazioni ematologiche lievi)
- Sorveglianza domiciliare di parametri clinici e laboratori (es. emocromo, funzionalità epatica/renale)
- Uso di schede-tossicità semplificate condivise con l'oncologo per segnalazioni precoci e interventi mirati
- Riconoscimento precoce di eventi gravi da immunoterapia (es. diarrea persistente, febbre, dispnea, segni neurologici), che richiedono invio urgente

**Coordinamento della gestione polipatologica**
- Monitorare e regolare le terapie concomitanti
- Ridurre il rischio di interazioni farmacologiche
- Coordinare le visite con altri specialisti per evitare duplicazioni e conflitti terapeutici

**Supporto psicologico e relazionale**
- Offrire ascolto empatico e continuità di relazione
- Attivare psico-oncologi o servizi di supporto psicologico se disponibili
- Monitorare l'umore e segnalare sintomi di burnout familiare nei caregiver

**Promozione dell'aderenza terapeutica**
- Spiegare in modo semplice l'importanza della regolarità nei trattamenti orali o infusioni
- Aiutare a gestire e ridurre gli effetti collaterali, evitando che portino all'interruzione precoce
- Identificare barriere sociali o logistiche (trasporti, solitudine, accesso ai farmaci) e attivare servizi di rete

**Educazione e counselling continuo**
- Dare informazioni semplici, chiare e verificate su alimentazione, stili di vita, igiene, gestione domiciliare dei sintomi
- Combattere la disinformazione online
- Supportare la decisione informata rispetto a terapie di supporto, integratori, cure palliative precoci

**Partecipazione attiva al follow-up oncologico condiviso**
- Collaborare con l'oncologo nel follow-up condiviso post-trattamento (es. sorveglianza di recidive, gestione delle sequele a lungo termine)
- Monitorare sintomi tardivi (es. fatigue cronica, deficit cognitivi, problemi endocrini o cardiovascolari)

**Attivazione della rete territoriale**

Coinvolgere, se disponibili:
- Infermieri di famiglia/comunità
- Cure domiciliari oncologiche e palliative precoci
- Farmacista di prossimità (per gestione farmaci orali o controllo aderenza)
- Servizi sociali o volontariato oncologico (es. trasporti, pasti, supporto emotivo)

portanti per rilevare in tempo reale segni precoci di tossicità o peggioramento clinico. Potremo puntare a piattaforme di triage intelligente in medicina generale per indirizzare rapidamente i casi sospetti e a cartelle oncologiche condivise tra Mmg, oncologi e specialisti".

### Un messaggio chiave che vorrebbe lasciare ai medici di famiglia per rafforzare la collaborazione tra territorio e specialistica in oncologia?

"Nel percorso oncologico, il medico di famiglia non è il prima né il dopo: è il durante, il costante, il riferimento che resta. Solo insieme, territorio e specialistica, possiamo trasformare la diagnosi in una cura e la cura in qualità di vita".

TABELLA 4

**Screening oncologici in Italia (2024-2025): una criticità persistente**

La fotografia dei tre programmi di screening attivi a livello nazionale, secondo i dati recenti di ministero Salute, Aiom, Osservatorio nazionale screening

| **Tumore della cervice uterina** |
|---|
| Target: donne 25-64 anni |
| Test: Pap test (25-30), Hpv test (31-64) |
| Frequenza: ogni 3-5 anni |
| Pap test/Hpv - Adesione media: intorno al 44%, con forti differenze Nord-Sud |

| **Tumore della mammella** |
|---|
| Target: donne 50-69 anni |
| Test: mammografia bilaterale |
| Frequenza: ogni 2 anni |
| Mammografia, adesione media: 55-60%, ma ancora sotto il target europeo (>70%) |

| **Tumore del colon-retto** |
|---|
| Target: uomini e donne 50-74 anni |
| Test: sangue occulto fecale (Sof) |
| Frequenza: ogni 2 anni |
| Screening colon-retto: adesione media 40-45%, in crescita ma ancora insufficiente |

# Il Mmg al centro della lotta alla Fa: strategie innovative e gestione del rischio

Per il Mmg, le nuove linee guida impongono un approccio più proattivo: prevenzione aggressiva della Fa attraverso la gestione e la modifica dei fattori di rischio, corretta stratificazione del rischio tromboembolico ed enfasi sul controllo precoce del ritmo

Le linee guida promulgate dell'American College of Cardiology (Acc), American Heart Association (Aha), American College of Chest Physicians e Heart Rhythm Society indicano un approccio rivoluzionario, focalizzato su gestione individualizzata, modifica dei fattori di rischio, priorità del controllo del ritmo e ablazione precoce. Comprendere questi cambiamenti è essenziale per il Mmg al fine di garantire cure ottimali ai propri pazienti.

## Modifica dei fattori di rischio e stile di vita

La modifica dello stile di vita e dei fattori di rischio è elevata a uno dei tre pilastri della gestione della Fa (insieme alla prevenzione dell'ictus e alla gestione dei sintomi), riconosciuta come fondamentale per ridurre sia l'insorgenza della Fa di nuova diagnosi sia le complicanze in chi ne è già affetto. Il Mmg ha un ruolo centrale in questa "colonna portante" della terapia. Le raccomandazioni (Classe 1, ovvero forti) per la prevenzione primaria e secondaria includono, perdita di peso, attività fisica, cessazione del fumo, minimizzare o eliminare il consumo di alcol, controllo ottimale di ipertensione e diabete, evitare l'uso di sostanze illecite.

## Gestione del rischio tromboembolico

La valutazione annuale del rischio tromboembolico (tramite lo score Cha2ds2-Vasc) e del rischio di sanguinamento (tramite score come Has-Bled) rimane una raccomandazione cruciale di Classe 1. La novità per i Mmg riguarda in particolare i pazienti a rischio intermedio di tromboembolia (uomini con score Cha2ds2-Vasc di 1, donne con score di 2). In questi casi, le linee guida suggeriscono di utilizzare altri sistemi di punteggio di rischio, come Atria o Garfield-Af, per una stratificazione più precisa e per supportare la decisione condivisa sull'inizio della terapia anticoagulante.

## Il controllo precoce del ritmo

Un cambiamento fondamentale rispetto al passato è la priorità data al controllo precoce del ritmo rispetto al controllo della frequenza nelle fasi iniziali della malattia. Nuovi dati dimostrano che il controllo del ritmo non solo migliora la qualità di vita e riduce i sintomi, ma diminuisce anche la mortalità complessiva e cardiovascolare, gli ictus e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, oltre a rallentare la progressione della Fa.
In questi contesti, un riferimento precoce a un elettrofisiologo o a uno specialista del ritmo cardiaco è ora spesso indicato per implementare misure aggressive di controllo del ritmo.

## Implicazioni per la pratica quotidiana e considerazioni finali

Per il Mmg, le nuove linee guida impongono un approccio più proattivo: prevenzione aggressiva della Fa attraverso la modifica dei fattori di rischio, enfasi sul controllo precoce del ritmo e un uso più ampio dell'ablazione in casi selezionati. Il Mmg è cruciale nella gestione dei fattori di rischio e nella corretta stratificazione del rischio tromboembolico utilizzando, se necessario, score aggiuntivi oltre al Cha2Ds2-Vasc. Tuttavia, è importante ricordare che in situazioni complesse (es. pazienti con comorbidità severe, gravidanza, o alto rischio di sanguinamento), le decisioni cliniche devono essere personalizzate e frutto di una decisione condivisa con il paziente. La ricerca futura dovrà inoltre affrontare le lacune relative alla gestione della Fa in popolazioni storicamente sottorappresentate, come donne e minoranze.

• *Campbell LA, et al. New atrial fi brillation guideline: Modify risk, control rhythm, prevent progression. CLEVELAND Clin J Med 2025; 92: 291. doi:10.3949/ccjm.92a.24067*

# La telemedicina in nefrologia, opportunità e complessità

L'assistenza nefrologica tradizionale prevede spostamenti frequenti e ricorrenti, in particolare per le persone sottoposte a trapianto, per i pazienti in dialisi e per coloro che sono affetti da nefropatie croniche in follow-up ambulatoriale. Necessità particolarmente onerose, sia per i singoli che per la collettività, che la telemedicina potrebbe sicuramente migliorare

**Marcello Napoli**

*già Direttore dell'Unità Operativa di Nefrologia Ospedale Vito Fazzi, Lecce e membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Nefrologia (Sin)*

La telemedicina (Tm) è definita come l'uso di tecnologie informatiche e di comunicazione elettroniche per fornire e supportare attività sanitarie quando la distanza separa operatore sanitario e paziente[1]. Questo sistema si avvale di tecnologie digitali, quali la teleconsultazione, la televisita e la teleassistenza[2,3]. La pandemia Covid-19 ha dato un forte impulso avendo individuato nella Tm la possibilità di limitare gli spostamenti, i contatti interpersonali e quindi i contagi. Nella fase post-pandemica la Tm ha conquistato un ruolo di primo piano nel panorama sanitario internazionale con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei pazienti, ottimizzando le risorse e riducendo i costi della spesa sanitaria. Si tratta di una modalità che si sta sviluppando in vari ambiti, in particolare nella gestione di patologie croniche, tra cui la Malattia renale cronica (Mrc). Già nel 1997 Mithcell, in una pubblicazione descriveva le potenzialità della Tm nel campo nefro-dialitico[4]. Infatti, l'assistenza nefrologica tradizionale prevede spostamenti frequenti e ricorrenti. Trapiantati, pazienti in emodialisi domiciliare o in dialisi peritoneale, persone con nefropatie croniche in follow-up ambulatoriale spesso hanno controlli in presenza con il medico una volta al mese. Per gli emodializzati in centro il tasso di spostamento è ancora maggiore, in genere trisettimanale. Un modello assistenziale, pertanto, particolarmente oneroso sia per i pazienti che per la collettività che la Tm potrebbe sicuramente migliorare.

## Tecnologia e modalità di erogazione

I requisiti tecnologici essenziali per attivare un servizio di Tm variano in base al grado di complessità. Una piattaforma a basso costo può utilizzare hardware e software di base (Pc, tablet, smartphone) che permettono il collegamento medico-paziente. Piattaforme più complesse richiedono hardware e software dedicati, oltre che strumentazioni periferiche di livello medicale (stetoscopi digitali, sonde ecografiche) e dispositivi di monitoraggio remoto (misuratori di pressione sanguigna Bluetooth, bilance pesapersone). Nel campo della dialisi può essere previsto il collegamento diretto del monitor di dialisi le cui rilevazioni possono essere trasferite in tempo reale nella control room ospedaliera. Tutte le piattaforme di Tm devono essere certificate e soddisfare gli standard normativi pertinenti, conformi ai regolamenti Ue, nonché rispettare la rigorosa aderenza alle leggi sulla protezione dei dati.
I servizi di Tm si distinguono in base alla modalità con cui vengono erogati e possono essere così classificati (*tabella 1*).

**TABELLA 1**

**Modalità di erogazione della Tm in nefrologia**

- **Televisita**
- **Teleconsulto**
- **Teleassistenza**
- **Telemonitoraggio**

- **Televisita**: è una visita virtuale programmata in tempo reale tra paziente e nefrologo. Simula un controllo ambulatoriale in presenza.
- **Teleconsulto**: è una consulenza a distanza, in genere tra operatori sanitari. Prevede la condivisione dei dati del paziente o consulenze elettroniche. È finalizzata a ottenere il parere di consulenti di un'altra specialità o di uno stesso nefrologo esperto.

• **Teleassistenza**: funge da supporto o guida a distanza in tempo reale mediante indicazioni fornite da uno specialista nefrologo al personale in loco, che può essere un altro nefrologo o un caregiver, tramite collegamento audio-video.
• **Telemonitoraggio**: è il monitoraggio a distanza dei dati sanitari e dei parametri clinici nel tempo. I pazienti utilizzano dispositivi connessi (ad esempio, bracciali per la pressione arteriosa, glucometri, saturimetri o sensori indossabili) per trasmettere i dati al team di operatori della control room ospedaliera. Può essere utilizzato anche nella emodialisi domiciliare (Edd) e nella dialisi peritoneale (Dp) collegando direttamente i monitor di dialisi peritoneale o extracorporea alla control room ospedaliera.

## Diversi campi di applicazione

In Nefrologia campi di applicazione della Tm possono essere i seguenti, vediamoli più approfonditamente:

### ▸ Dialisi peritoneale (Dp)

In questo contesto, la Tm può essere utilizzata in maniera efficace per la formazione a distanza. Infatti, la Dp, che spesso è una tecnica autogestita, richiede un'istruzione approfondita sulle varie manovre tecniche che paziente o caregiver eseguiranno poi autonomamente una volta completato il training. In alcuni studi pilota la formazione a distanza grazie alla Tm ha dimostrato tutta la sua validità[5,6]. Un'altra applicazione della Tm nel campo della Dp è rappresentata dal tele-monitoraggio, che consente al medico del centro dialisi di riferimento di tenere sotto controllo i parametri dialitici del paziente senza che lo stesso porti al centro i vari report compilati manualmente[7]. Uno studio randomizzato-controllato recente ha dimostrato che il monitoraggio da remoto in Dp è in grado di ridurre mortalità, ospedalizzazione ed eventi avversi[8].

### ▸ Emodialisi domiciliare (Edd)

La Edd si differenzia dalla Pd per la maggior complessità della tecnica ed anche per il possibile rischio di complicanze intra-dialitiche più severe. La Tm può offrire una supervisione continua da parte del personale del centro dialisi di riferimento ai pazienti in dialisi domiciliare, apportando una dose di conforto e di sicurezza al paziente stesso e al suo caregiver. Risultati incoraggianti circa l'impiego della Tm nel campo della Edd sono riportati da alcuni autori[9-11]. Presso l'Asl di Lecce, che vanta un'ampia esperienza in Edd, da circa 2 anni è attiva una gara d'appalto per la Edd in cui vi è un lotto dedicato alla Td[12]. La ditta appaltatrice si è aggiudicata la gara con un costo per seduta dialitica di 5 €. Ogni paziente ha a domicilio un tablet con cui si collega con la control room ospedaliera dove un medico o un infermiere può, accedendo al sistema, supervisionare contemporaneamente tutti i pazienti in trattamento in quel momento.

### ▸ Emodialisi in centri satellite (Cs)

L'emodialisi generalmente viene effettuata in centri dialisi ospedalieri ed extraospedalieri, definiti satellite. In alcuni Cs, con regolamenti variabili in base a norme regionali, può non essere attiva la presenza costante del medico. La Tm applicata a questi centri privi dell'assistenza medica costante può garantire la televisita a chiamata permettendo al personale infermieristico di operare in sicurezza. Attrezzatura basilare per questa attività è un totem mobile dotato di telecamera ad alta definizione spostabile al letto del paziente, collegato con la control room ospedaliera. La Tm trova un suo razionale anche nei Cs con il medico in presenza. In questi casi la Tm può garantire il teleconsulto nel caso sia necessario il parere di un altro nefrologo o la consulenza di un altro specialista in servizio presso l'ospedale di riferimento. La Tm applicata ai Cs sarebbe in grado di limitare gli accessi in ospedale per complicanze dei pazienti in trattamento presso i Cs stessi[13].

### ▸ Telemedicina nel follow-up del trapianto di rene

La Tm trova in questo settore un importante campo di applicazione. Infatti, il paziente sottoposto a trapianto di rene necessita di un accurato follow-up. Nel primo anno post-trapianto, sono previsti frequenti esami di laboratorio, dosaggi dei farmaci immunosoppressori e visite cliniche. Nel tempo i controlli sono meno pressanti, pertanto la Tm, attiva almeno per il primo anno post-trapianto, potrebbe ridurre sensibilmente gli spostamenti e consentire controlli più frequenti. Un'altra possibile applicazione della Tm in questo settore potrebbe essere il collegamento tipo "Hub and spoke" tra i centri trapianto ed i nefrologi di altri centri che seguono i pazienti nel territorio.
In conclusione, la Tm in nefrologia trova nei settori sopra esposti un sicuro campo di applicazione, potendo facilitare la domiciliarizzazione dei pazienti. Non è un caso che alcuni progetti siano già una realtà in alcuni centri nefrologici del nostro paese[6,12]. Non sono, tuttavia, esclusi altri ambiti, quali una Tm applicata all'istopatologica, per la lettura delle biopsie renali, o la teleassistenza intra-procedurale, con un tutor che possa guidare a distanza l'esecuzione di esami ecografici o di vere e proprie procedure chirurgiche quali il confezionamento degli accessi vascolari dialitici.

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone la bibliografia

# Nuova piramide della dieta mediterranea: un modello di salute e sostenibilità

Maggiore orientamento verso una dieta a base vegetale, riduzione del consumo di prodotti di origine animale e messaggi sullo stile di vita. Il cuore dei nuovi precetti presentati a Salerno dalla Società italiana di nutrizione umana

**Nicola Miglino**

Negli ultimi decenni, una crescente mole di ricerche ha messo in evidenza la correlazione tra adesione alla Dieta mediterranea e ridotto rischio di **malattie croniche**. Allo stesso tempo, sono aumentate le preoccupazioni riguardo all'impatto ambientale del sistema alimentare, specialmente in considerazione della crescita demografica prevista. Per rispondere a queste sfide, un gruppo di lavoro della **Società italiana di nutrizione umana** (Sinu) ha sviluppato una nuova rappresentazione grafica della Dieta mediterranea tradizionale, presentata al recente congresso nazionale di Salerno e pubblicata su *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.

L'aggiornamento è stato motivato dalle crescenti prove scientifiche sulla relazione tra Dieta Mediterranea e malattie croniche non trasmissibili (Ncd), nonché dalle considerazioni dei **documenti Fao-Oms** e della **Commissione Eat-Lancet** sulle diete sane e sostenibili.

Questi documenti hanno stimolato un dibattito sulla necessità di enfatizzare maggiormente l'orientamento verso una **dieta a base vegetale**, promuovere una riduzione del consumo di prodotti di origine animale e integrare messaggi mancanti riguardo al contrasto delle Ncd.

La struttura della nuova piramide Sinu riflette queste priorità, dividendo gli alimenti in base alla **frequenza di consumo**.

Alla base della piramide, per il consumo giornaliero, troviamo **due sezioni**. **Quella inferiore** include **frutta**, **verdura** e **olio extra vergine d'oliva** (Evo). Questi sono considerati componenti fondamentali sia per la loro tipicità storica nella dieta tradizionale descritta da Ancel Keys, sia per la solida evidenza dei benefici associati al loro consumo abituale. L'Evo è posto centralmente, riconoscendo il suo ruolo storico come condimento quasi esclusivo e il suo consolidato valore per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Viene sottolineata l'importanza di scegliere olio extra vergine d'oliva di alta qualità per il suo maggiore contenuto di sostanze antiossidanti e antinfiammatorie rispetto all'olio d'oliva ordinario.

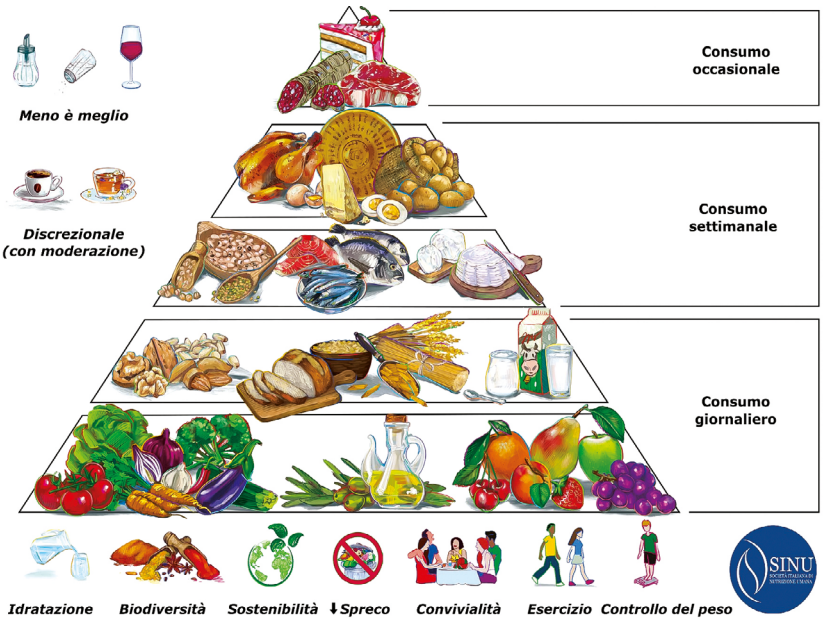
La **sezione superiore** della base include alimenti per il consumo quotidiano, con una posizione dominante per i **cereali integrali** come principale fonte di carboidrati ed energia. Il consumo di questo gruppo alimentare è fondamentale per l'apporto di fibra alimentare, vitamine e composti bioattivi, oltre ai benefici metabolici rispetto ai cereali raffinati. Si consiglia di **combinare i cereali con verdure e/o legumi**. Anche la **frutta secca** e i **semi oleosi** sono posizionati alla base per il consumo quotidiano (sebbene con moderazione, circa 30g/giorno, per via del loro contenuto energetico), data l'evidenza dei loro benefici e la loro tipicità nelle abitudini mediterranee. **Latte** e **yogurt** (preferibilmente parzialmente scremati) sono anch'essi raccomandati per il consumo giornaliero, data la loro importanza come fonte di calcio.

Il livello intermedio della piramide indica alimenti per il **consumo settimanale**. Le due principali fonti proteiche raccomandate, **legumi** e **pesce**, sono posizionate nella sezione inferiore. I legumi sono un gruppo alimentare altamente tipico e il loro consumo, anche come sostituzione di proteine animali, è auspicabile sia per la salute umana che per ridurre l'impatto ambientale della produzione alimentare. Il pesce è anch'esso parte della tradizione. Consumare circa 2g/settimana di acidi grassi omega-3 dal pesce può ridurre significativamente il rischio di morte per malattie cardiache. Si suggerisce il consumo di 150g di pesce grasso due o tre volte a settimana, privilegiando il pesce azzurro locale e di piccola taglia per ragioni nutrizionali e ambientali e ponendo attenzione ai

grandi pesci predatori che possono bioconcentrare mercurio.
La sezione superiore del livello intermedio include altre fonti di proteine animali, come **carni bianche** (in particolare pollame) e uova, raccomandate su base settimanale. Anche i **formaggi a pasta dura** sono in questa sezione per un consumo meno frequente rispetto ai latticini freschi. Le **uova** sono considerate una fonte di proteine di alta qualità. Il loro consumo (anche uno al giorno) non è stato associato a un aumento del rischio di malattie cardiache nella popolazione generale. Le **patate** sono state spostate da un consumo quotidiano (presenti nella base delle versioni precedenti) a un consumo settimanale, motivato sia dai comportamenti attuali dei consumatori (spesso usate come contorno che sostituisce le verdure) sia da ragioni nutrizionali (impatto sui livelli di glucosio postprandiale e sul rischio di aumento di peso e diabete di tipo 2 rispetto ai cereali integrali).
**Il vertice della piramide rappresenta gli alimenti per il consumo occasionale**. Insieme agli alimenti con grandi quantità di zuccheri aggiunti (**dolci**, **bevande zuccherate**, **snack**), al vertice sono collocate le **carni rosse** e, in particolare, le carni elaborate. Questa è una modifica importante rispetto alle versioni precedenti, che suggerivano un consumo regolare settimanale di carni rosse/elaborate. Il posizionamento al vertice riflette i legami con tassi di mortalità più elevati, l'alto rapporto acidi grassi saturi/insaturi, la presenza di carcinogeni e ferro eme nelle carni rosse, e l'aggiunta di conservanti (sodio, nitrati, nitriti) nelle carni elaborate, che possono aumentare ulteriormente il rischio di cancro. Per gli zuccheri aggiunti, si raccomanda di limitarne l'apporto per non superare il 15% dell'energia totale giornaliera.

Un aspetto cruciale della nuova interpretazione della dieta mediterranea riguarda la **moderazione di zucchero**, **sale** e **alcol**, fattori spesso trascurati ma largamente responsabili dell'insorgenza delle principali Ncd. Si enfatizza il concetto "**il meno possibile è meglio**" per questi componenti. L'assunzione elevata di sale è comune in Italia, anche a causa del consumo di cibi trasformati come pane salato, formaggi stagionati e carni elaborate. Per quanto riguarda l'alcol, sebbene il consumo moderato fosse storicamente associato a una potenziale protezione contro le malattie coronariche, un'ampia evidenza scientifica ha chiarito che qualsiasi possibile beneficio cardiaco è superato dagli effetti negativi sul rischio di cancro e altre condizioni cardiovascolari. L'Organizzazione mondiale della sanità afferma che "non è possibile stabilire una quantità sicura di consumo di alcol per i tumori e la salute". Pertanto, il consumo di alcol non è raccomandato come pratica abituale, sebbene vino e birra siano accettabili in modo consapevole e moderato in occasioni speciali e durante i pasti, senza considerarli protettivi per la salute.
Infine, **sotto la piramide**, vengono rappresentati graficamente altri importanti aspetti di uno **stile di vita sano e sostenibile**. Questi includono l'idratazione adeguata (preferibilmente con acqua di rubinetto), il valore della convivialità e dell'attività fisica regolare, la preferenza per prodotti freschi e stagionali, l'uso di spezie ed erbe aromatiche per insaporire, l'attenzione a evitare lo spreco alimentare e a fare scelte alimentari rispettose della biodiversità.

• *Mediterranean diet: Why a new pyramid? An updated representation of the traditional Mediterranean diet by the Italian Society of Human Nutrition (SINU). Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases Volume 35, Issue 8, August 2025, 103919 doi.org/10.1016/j.numecd.2025.103919*




*Fonte: © Società Italiana di Nutrizione Umana, 2025. Tutti i diritti riservati. È vietato ogni utilizzo, senza preventiva autorizzazione espressa*

# Terapia genica: innovazione negli approcci metodologici per la cura delle malattie

È una delle opzioni terapeutiche più promettenti con l'obiettivo di trattare la malattia mirando alle sue basi genetiche, fornendo all'organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che ne compensi il malfunzionamento

*a cura di:* **Pasquale De Luca**[1]
*con la collaborazione di:* **Angelo Benvenuto**[1], **Vito Sollazzo**[2], **Antonio De Luca**[2]

In passato veniva considerata "terapia del futuro", oggi la terapia genica rappresenta una realtà terapeutica che ha permesso di dare nuove opportunità di cura e, soprattutto, di salvare la vita a molti pazienti.

## Introduzione

Curare le malattie, utilizzando la molecola alla base della vita, il DNA: potrebbe sembrare fantascienza, invece è realtà. Sempre più spesso, infatti, quando si parla di trattamenti disponibili per malattie per cui fino a pochi anni fa non esisteva una cura, si menziona la terapia genica, una terapia avanzata (ovvero tra quei trattamenti che si basano sull'impiego di geni, tessuti o cellule) che prevede il trasferimento di materiale genetico nelle cellule umane a fini terapeutici, diagnostici o preventivi per numerose malattie. Per esempio, la terapia genica è usata per fornire ai pazienti le proteine funzionanti in modo da sopperire a quelle che derivano da un gene mutato responsabile di una malattia, per inattivare un gene malfunzionante o per introdurre nuovi geni con lo scopo di contrastare una patologia.
Sebbene in primo luogo la terapia genica sia nata per trattare le malattie genetiche ereditarie, al momento gran parte degli obiettivi di queste terapie includono numerosi tipi di cancro in stadio avanzato, condizioni ematologiche, ma anche demenze, patologie cardiovascolari e malattie rare. Gli sviluppi di questi trattamenti sono ancora in gran parte in fase di ricerca, ma le aziende stanno investendo sempre di più in questo settore e la terapia genica ha già salvato numerose vite umane.

## Applicazioni nella pratica clinica

L'idea visionaria alla base della terapia genica, cioè intervenire alla radice delle malattie genetiche fornendo alle cellule di un paziente una copia funzionante del gene difettoso, non è nuova. Risale ormai a una cinquantina di anni fa, mentre sono degli anni '90 le prime prove cliniche.
Da allora la terapia genica ne ha fatta molta di strada, e molte sono le prospettive future di quella che è considerata la strategia di punta delle terapie avanzate. Oggi, però, le sfide non sono più solo quelle scientifiche: una delle sfide più attuali è rendere queste nuove terapie pienamente accessibili a tutti i pazienti che ne hanno bisogno, affrontando anche sforzi di carattere organizzativo, regolatorio ed economico.
La terapia genica rappresenta un trattamento terapeutico innovativo della medicina moderna e viene principalmente utilizzata per curare le malattie genetiche dove la causa è il malfunzionamento di uno specifico gene e quindi di una proteina importante per il funzionamento di un organo. Nella terapia genica il materiale genetico viene utilizzato come un vero e proprio farmaco: viene fornita all'organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che possa compensarne il malfunzionamento nelle cellule colpite dalla malattia.
Per poter introdurre il materiale genetico, il DNA "sano" viene trasferito nelle cellule del paziente utilizzando i cosiddetti vettori virali, ovvero virus modificati in modo da renderli innocui e, nello stesso tempo, capaci di ospitare e trasportare il DNA di interesse fino alla cellula bersaglio (*figura 1*). Questo è possibile grazie alla tecnica del DNA ricombinante, che consente di "costruire" pezzi di DNA contenenti sequenze geniche desiderate.
I vettori virali utilizzati sono tutti uguali? La tipologia del virus cambia a seconda dell'organo bersaglio: per esempio si usano i retrovirus, che trasferiscono il proprio DNA, incluso il gene "sano", in quello della cellula umana, oppure gli adenovirus che fanno arrivare il proprio DNA nel nucleo della cellula, senza integrarlo con quello umano.

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

[2] S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica
Ospedale "T. Masselli-Macia"
S. Severo ASL FG

Esistono due principali modalità di somministrazione per la terapia genica:
- in vivo: il "gene terapeutico" viene somministrato direttamente nell'organismo del paziente, mediante un'iniezione per via locale (organo bersaglio) o per via sistemica (nella circolazione sanguigna);
- ex vivo: la correzione avviene all'esterno dell'organismo del paziente; infatti, le cellule bersaglio vengono prelevate dal paziente, modificate geneticamente, e reintrodotte nel paziente stesso.

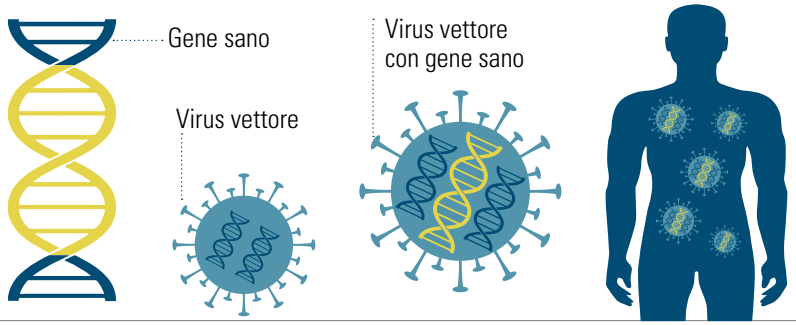
Per veicolare il "gene terapeutico" all'interno delle cellule o dell'organismo si utilizzano generalmente dei vettori virali: ad oggi i più utilizzati sono i vettori virali adeno-associati (AAV).
Le terapie avanzate si basano sull'impiego di geni, tessuti o cellule. I medicinali per terapia genica utilizzano geni ricombinanti per ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o per la prevenzione di malattie. I geni ricombinanti andranno incontro o meno ad integrazione nel genoma dell'ospite.
Quali malattie possono essere curate con la terapia genica?
Si utilizza la terapia genica, ad esempio, per supplementare il prodotto derivante da un gene mutato responsabile di una malattia, per inattivare un gene malfunzionante o per introdurre nuovi geni con lo scopo di contrastare una determinata patologia.
Oggi la terapia genica è essenzialmente centrata su immunodeficienze primarie, malattie neurodegenerative (incluso Parkinson, Huntington e Alzheimer), malattie metaboliche, tumori solidi ed ematologici, malattie autoimmuni e patologie del sistema neuromuscolare.
La terapia genica è molto complessa e necessita di tempi lunghi per l'attuazione in quanto richiede l'identificazione del difetto genico, l'applicazione di esperimenti di ingegneria genetica per produrre il gene "sano", la validazione in laboratorio e nei modelli animali della malattia, e infine studi clinici controllati sui pazienti.
Come tutti i trattamenti terapeutici anche la terapia genica può comportare dei rischi. Può succedere infatti che il sistema immunitario riconosca come "estranea" la particella virale introdotta, con conseguente inefficacia della terapia genica. Può anche succedere che il vettore virale e quindi anche il gene che trasporta, si inserisca nella cellula sbagliata o nella posizione sbagliata. Per questo motivo la ricerca punta a sviluppare nuove varianti di virus più sicure ed efficaci e nuovi sistemi di veicolazione genica nano-particellari non virali.

## Conclusioni

La terapia genica è una delle opzioni terapeutiche più promettenti per patologie come le malattie genetiche e il cancro. La terapia genica ha l'obiettivo di trattare una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche. Il concetto base di questa strategia terapeutica è di fornire all'organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che possa compensarne il malfunzionamento nelle cellule colpite dalla malattia. Si tratta cioè di trasferire materiale genetico in una cellula mirata per sostituire o inattivare un gene che causa la malattia o introdurre geni modificati per aiutare a trattare una malattia specifica. Il potenziale della terapia genica è di enorme portata poiché potrebbe rappresentare una cura per tutta una serie di gravissime malattie per cui oggi non esistono valide opzioni terapeutiche o che richiedono terapie croniche. La terapia genica, basata sull'idea di vicariare o correggere un difetto nella sequenza di DNA del genoma cellulare, è una delle strade più promettenti per rispondere a bisogni di cura non ancora soddisfatti. Ad oggi la ricerca nell'ambito della terapia genica spazia dalle malattie genetiche, in particolar modo quelle rare, al cancro, passando per le malattie autoimmuni e le malattie infettive. Inoltre, grazie a nuovi approcci regolatori per lo sviluppo dei farmaci e all'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale, si delinea la prospettiva di liberare già nel prossimo futuro l'enorme potenziale della terapia genica per un numero sempre maggiore di malattie.
Tuttavia, questo campo di ricerca è ancora relativamente nuovo e rimangono molte sfide da affrontare.

FIGURA 1

**Meccanismo d'azione della terapia genica**





**BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

- Ajmera Y, Singhal S et al. The changing perspective of clinical trial designs. Perspect Clin Res. 2021 Apr-Jun;12(2):66-71.
- Askin S, Burkhalter D et al. Calado G, El Dakrouni S. Artificial Intelligence Applied to clinical trials: opportunities and challenges. Health Technol (Berl). 2023;13(2):203-213.
- Bulaklak et al, The once and future gene therapy. Nat Comm 2020.
- Jacobson RM, Pignolo RJ et al. Clinical Trials for Special Populations: Children, Older Adults, and Rare Diseases Mayo Clin Proc. 2024 Feb;99(2):318-335.
- Jahanshahi M, Gregg K et al. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. Ther Innov Regul Sci. 2021;55(5):1019-1035.
- Mendell JR et al. Current Clinical Applications of In VivoGene Therapy with AAVs. Mol Ther, 2021 Feb 3; 29(2): 464-488.

# Acido bempedoico: un'opzione innovativa per la terapia delle dislipidemie

In prevenzione cardiovascolare le statine mantengono un ruolo chiave ma non tutti i pazienti raggiungono i livelli target di C-Ldl come da linee guida; si aggiungono poi i casi dove, per effetti indesiderati, la statina va ridotta o sospesa o la compliance diventa insufficiente. C'è però una efficace alternativa, l'acido bempedoico

**Anna Nelva**

*Coordinatrice della Commissione Lipidologia & Metabolismo Ame*

L'ipercolesterolemia rappresenta un importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari aterosclerotici, e le statine mantengono un ruolo chiave nella terapia di prevenzione cardiovascolare[1]. Tuttavia non tutti i pazienti riescono a raggiungere gli obiettivi di colesterolo Ldl (C-Ldl) raccomandati dalle linee guida e d'altra parte il 7-29% dei pazienti trattati con statine riporta effetti indesiderati muscolari che limitano compliance e dosaggi[2]. In questo contesto, l'acido bempedoico emerge come una nuova classe terapeutica che offre un'opzione valida nei pazienti intolleranti alle statine o che non raggiungono i livelli di C-Ldl raccomandati dalle linee guida.

## Meccanismo d'azione

L'acido bempedoico (ETC-1002) è un profarmaco. Somministrato per via orale una volta al giorno, viene attivato principalmente a livello epatico ad opera di Acsvl1 (very long-chain acyl-CoA syntetase-1) e inibisce l'enzima Atp citrato liasi (Acl) nella via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine. La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le Ldl determina un'aumentata captazione di Ldl da parte delle cellule epatiche e quindi una riduzione dei livelli plasmatici di C-Ldl. La mancanza dell'enzima impedisce invece l'attivazione a livello del muscolo scheletrico, e questo, rispetto alle statine, evita l'insorgenza di eventi avversi a carico dei muscoli[3].

## Efficacia

Fra il 2026 e il 2018 sono stati condotti 4 trial in pazienti con ipercolesterolemia già in corso di terapia ipolipemizzante stabile e ad alto rischio cardiovascolare oppure con ipercolesterolemia e statino-intolleranza. In questi studi acido bempedoico è risultato associato ad una riduzione dei livelli di C-Ldl rispetto al placebo del 24.5% in pazienti che non assumevano statine e del 17.8% in pazienti che assumevano la massima dose tollerata di statina[4]. In combinazione fissa con ezetimibe si è osservata una riduzione dei livelli di C-Ldl del 38% rispetto al placebo[5]. L'associazione con ezetimibe, come per le statine, ha un forte razionale, perché mentre acido bempedoico inibisce la sintesi del colesterolo a livello epatico, ezetimibe invece inibisce l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale legandosi alla proteina trasportatrice Npc1L1[6]. In un contesto di terapia di associazione, l'entità dell'effetto in termini di variazioni percentuali delle concentrazioni plasmatiche di C-Ldl varia a seconda della terapia ipolipemizzante di fondo a cui si va ad associare l'acido bempedoico (*tabella 1*).

Nel 2023 sono stati pubblicati anche i risultati dello **studio Clear Outcomes**[8], che ha valutato gli effetti dell'acido bempedoico sull'occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare ed intolleranti alle statine. **La terapia è risultata associata a un più basso rischio di eventi cardiovascolari maggiori**. Lo studio è stato condotto in 32 nazioni e sono stati arruolati 13.790 pazienti in prevenzione primaria o secondaria (48% di sesso femminile), randomizzati in doppio cieco ad acido bempedoico 180 mg al giorno (n = 6.992) o a placebo (n = 6.978). Acido bempedoico ha indotto una riduzione di C-Ldl del 21%. Si è osservata una riduzione significativa di incidenza dell'endpoint primario, che era la combinazione di morte cardiovascolare, infarto

TABELLA 1

**Esempi di riduzioni di C-Ldl attese con l'uso di acido bempedoico 180 mg/die in diverse combinazioni[7]**

| | |
|---|---|
| Ezetimibe + a. bempedoico | **-40%** |
| Statina bassa intensità + ezetimibe + a. bempedoico | **-58%** |
| Statina moderata intensità + ezetimibe + a. bempedoico | **-64%** |
| Statina alta intensità + a. bempedoico | **-68%** |
| Statina alta intensità + ezetimibe + a. bempedoico | **-75%** |
| Ezetimibe +a. bempedoico+PCSK9i | **-83%** |
| Statina ad alta intensità+ezetimibe+a. bempedoico+inclisiran | **-85%** |
| Statina ad alta intensità+ezetimibe+a. bempedoico+mAbPCSK9 | **-87%** |

miocardico (Ima) non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica, e che si è verificato in 819 soggetti (11.7%) nel gruppo in trattamento con acido bempedoico e 927 (13.3%) nel gruppo placebo (Hr, 0.87; 95% CI, 0.79 to 0.96; p=0.004). Relativamente agli endpoint secondari, l'acido bempedoico ha ridotto l'Hr di una combinazione di morte cardiovascolare, Ima non fatale e stroke non fatale del 15% (p=0.006); l'Hr di occorrenza di Ima fatale o non fatale del 23% (p = 0.002); quello di rivascolarizzazione coronarica del 19% (p =0.001). Non si sono invece osservati effetti significativi su stroke fatale e non fatale, sulla mortalità cardiovascolare e su quella per tutte le cause.

Come ulteriore approfondimento a dicembre 2023 è stata pubblicata una sottoanalisi pre-specificata dello studio Clear Outcomes[9], che si poneva come obiettivi di valutare il beneficio cardiovascolare dell'acido bempedoico nei pazienti con diabete mellito e di valutare il rischio di insorgenza di diabete mellito e l'andamento di HbA1c nei pazienti senza diabete in terapia con acido bempedoico. Con le statine infatti diversi studi hanno dimostrato che il loro uso si associa ad un aumento dose-dipendente dei livelli di HbA1c e del rischio di insorgenza di diabete mellito[10,11]. I pazienti arruolati nello studio Clear Outcomes sono stati suddivisi in 3 categorie: con diabete, con pre-diabete e normoglicemici. Gli outcome di laboratorio prespecificati includevano variazione di glicemia a digiuno a 6 mesi e di HbA1c a 12 mesi nei pazienti senza diabete al basale.

**Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre sia l'end point primario** (combinazione di morte cardiovascolare, Ima non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica) **che l'end point secondario chiave** (combinazione di morte cardiovascolare, Ima non fatale e stroke non fatale) **nei pazienti con diabete** (rischio assoluto ridotto rispettivamente del 2.4% e del 2.1%). Tra i pazienti senza diabete al basale, **gli effetti dell'acido bempedoico su HbA1c, glicemia a digiuno e insorgenza di diabete vs placebo sono stati neutri** mentre si è osservato un lieve ma significativo (p<0.0001) calo ponderale nei pazienti in terapia (-0.51 kg dopo 12 mesi e -0.64 kg al termine dello studio).

Acido bempedoico ha dimostrato anche di ridurre in modo significativo, come peraltro le statine, i livelli di **Proteina C reattiva (Pcr)**[12,13]. In effetti, oltre a bloccare l'enzima della Atp-citrato liasi, inibendo la sintesi del colesterolo attraverso la stessa via biosintetica delle statine, acido bempedoico è risultato attivo sulla via della protein-chinasi attivata da Amp, con il risultato di forti effetti antinfiammatori dimostrati in vivo e in vitro[14]. Tuttavia una meta-analisi su 15 trial randomizzati controllati che hanno misurato la Pcr prima e dopo la somministrazione delle terapie per la patologia cardiovascolare e l'incidenza degli eventi Cv ha rilevato che i miglioramenti degli esiti clinici erano in gran parte spiegati dalla sola riduzione di C-Ldl e non da una maggiore entità della riduzione della Pcr[15].

## Sicurezza e tollerabilità

Acido bempedoico ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza[16]. Nel trial Clear Outcomes[8] l'incidenza complessiva degli **eventi avversi** totali, seri e/o con necessità di interruzione del regime di sperimentazione non differivano in modo significativo tra il gruppo dell'acido bempedoico e il gruppo placebo. Si sono osservati modesti e transitori aumenti di uricemia, creatinina, enzimi epatici e un'incidenza lievemente più alta che con placebo di gotta e colelitiasi. Gli aumenti osservati di creatinina e acido urico sono verosimilmente dovuti all'effetto dell'acido bempedoico sul trasportatore renale Oat2[17] e regrediscono alla sospensione della terapia.

Per quanto riguarda le possibili **interazioni farmacologiche** occorre fare attenzione soprattutto all'associazione con alte dosi di simvastatina: la somministrazione di una singola dose di simvastatina 40 mg con acido bempedoico 180 mg allo stato stazionario ha portato a un aumento di 2 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico[18]: come da

scheda tecnica Aifa, con acido bempedoico non devono essere usate dosi di simvastatina >40 mg. Si segnala anche che acido bempedoico è **controindicato** in corso di gravidanza e allattamento.

## Indicazioni e rimborsabilità

Ad oggi le **indicazioni riconosciute** per acido bempedoico sono[19]:

### *Ipercolesterolemia e dislipidemia mista*

Adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di C-Ldl con la dose massima tollerata di una statina; oppure in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

### *Malattia cardiovascolare*

Adulti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-Ldl, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio: nei pazienti in trattamento con una dose massima tollerata di una statina con o senza ezetimibe oppure in monoterapia o in associazione a ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.
**La rimborsabilità** richiede la compilazione di una scheda di prescrizione, a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (**Specialista, Medico di medicina generale**).
Sulla base della scheda di prescrizione, che per le classi di rischio cardiovascolare e per i target terapeutici fa riferimento alla nota 13 e non alle indicazioni delle più recenti linee guida, acido bempedoico può essere rimborsato dal Servizio sanitario nazionale nei pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista che **secondo i criteri della Nota 13 Aifa** risultino a rischio medio, moderato, alto o molto alto e che abbiano rispettivamente livelli di C-Ldl ≤162 m/dl, ≤145 mg/dl, ≤125 mg/dl o ≤88 mg/dl "nonostante il trattamento di 1° e 2° livello" (che a seconda delle categorie di rischio viene indicato dalla nota 13 in modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi, statine e ezetimibe).

## Conclusione

Acido bempedoico offre una nuova opzione terapeutica per ridurre i valori di C-Ldl e costituisce un utile "alleato" nella prevenzione cardiovascolare. Da solo o in combinazione fissa con l'ezetimibe si è dimostrato efficace, sicuro e meno costoso dei farmaci iniettabili anti-Pcsk9, con la semplicità della somministrazione orale.

## BIBLIOGRAFIA


1. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227-3337.
2. H Zhang et al Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes. A Cohort Study. *Ann Int Med* 2017; 167:221-7
3. Pinkosky SL et al. Liver-specific Atp-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases Ldl-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016 Nov 28;7:13457
4. Banach M et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:1124-35.
5. Ballantyne CM et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed- dose combination in patients with hyper-cholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:593-603.
6. Garcia-Calvo M et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132-8137.
7. Colivicchi F et al. STEP-RCV Project: ScienTific Expert Panel per i pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto: come ottimizzare la terapia ipolipemizzante [STEP-RCV Project - A scientific expert panel for patients at high and very high cardiovascular risk: how to streamline lipid-lowering therapy]. *G Ital Cardiol*. 2024 May;25(5):318-326. Italian.
8. Nissen SE et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364.
9. Ray KK et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jan;12(1):19-28.
10. N Sattar et al Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-4
11. Preiss D et al Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy A Meta-analysis *JAMA* 2011; 305: 2556-64
12. Ridker PM et al. Effects of bempedoic acid on CRP, IL-6, fibrinogen and lipoprotein(a) in patients with residual inflammatory risk: A secondary analysis of the CLEAR harmony trial. *J Clin Lipidol*. 2023, 17(2):297-302.
13. Ridker PM et al. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13 970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. *Circulation*. 2024;149(1):28-35
14. Xie S, et al. Effect of lipid-lowering therapies on C-reactive protein levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Res*. 2024 Mar 30;120(4):333-344.
15. Berkley A et al Changes in C-reactive protein in response to anti-inflammatory therapy as a predictor of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis* 2020; 9:2048004020929235.
16. Bays HE et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020 Sep-Oct;14(5):649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32980290.
17. Bays HE, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020 Sep-Oct;14(5):649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32980290.
18. Ballantyne CM et al Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Aug;35(4):853-864. Erratum in: Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Aug;35(4):865.
19. RCP AIFA 13/12/2024.