

M.D.



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

Anno XXX, numero 8 - 2023

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

IN QUESTO NUMERO

FOCUS ON 10

**Simg, il Congresso
della svolta nel segno
della continuità**

RIFLESSIONI 12

**La Medicina
non è solo scienza...**

MONITOR 34

**Health Assessment Tool,
traiettorie di salute
nell'invecchiamento**

LINEE GUIDA 36

**Aggiornate le linee guida
sulle infezioni urologiche**



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



Francesco Esposito

Segretario nazionale della Federazione dei Medici Territoriali-Fmt

**Un alone di incertezza sovrasta
il futuro dei medici di famiglia**

M.D. Medicinae Doctor

Anno XXX numero 8 novembre-dicembre 2023

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

Direttore Editoriale

Dario Passoni

Direttore Responsabile

Nicola Miglino

Comitato di Consulenza di M.D.

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

Redazione

Anna Sgritto (Caposervizio)
Livia Tonti
Elisabetta Torretta

Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli

Pubblicità

Giancarlo Confalonieri
Luana De Stefano
Sara Simone

Passoni Editore s.r.l.

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

Amministratore unico

Dario Passoni

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

Stampa: Tiber SpA - Brescia

In questo numero

ATTUALITÀ

- **Prima pagina**
La violenza di genere in sanità non è solo una questione di sicurezza 5
- **Intervista**
Un alone di incertezza sovrasta il futuro dei medici di famiglia 6
- **Focus on**
Simg, il Congresso della svolta nel segno della continuità 10
- **Riflessioni**
La Medicina non è solo scienza... 12
- **Osservatorio**
C'è un ritorno di fiamma per la professione di Mmg 14
- **Indagini**
Gli italiani vogliono una sanità pubblica 16
- **Prospettive**
Che fare per la sostenibilità del nostro Ssn? 18

AGGIORNAMENTI

- **Ambiente**
Come la plastica può alterare il microambiente osseo 22
- **Cardiologia**
Ridurre la Pas <120 mmHg è la strategia vincente 23
- **Diabetologia**
I segnali che anticipano la diagnosi di diabete di tipo 2 24
- **Farmaci**
Intolleranza alle statine: come aggirare il problema 25
- **Pneumologia**
Asma e terapie biologiche: quanto le conosce il Mmg? 26
- **Ricerca**
Per la cura di sarcomi e melanoma spazio alle nanotecnologie 27

CLINICA E TERAPIA

- **Rassegna**
Sacubitril/valsartan e disfunzione renale nello scompenso cardiaco:
dalla teoria alla real life 28
- **Clinica**
Noduli tiroidei: dobbiamo imparare a classificarli "meglio" 31
- **Monitor**
Health Assessment Tool, traiettorie di salute nell'invecchiamento 34
- **Linee guida**
Aggiornate le linee guida sulle infezioni urologiche 36
- **Congressi**
IA in medicina, tra opportunità e criticità 42
- **Rassegna da Nutrienti e Supplementi** 43

La violenza di genere in sanità non è solo una questione di sicurezza

■ Anna Sgritto

La Giornata internazionale per l'eliminazione della violenza contro le donne è trascorsa da poco e non potevamo esimerci dal portare l'attenzione su tale problematica.

Tra le lavoratrici aggredite, oltre il 60% svolge professioni sanitarie e assistenziali. È il caso di partire da questo dato dell'Inail inerente al quinquennio 2017-2021 e dall'analisi degli infortuni sul lavoro di una parte del biennio 2021-2022 per poter affermare che il mondo medico e sanitario non è un'isola a parte, non è estraneo alla violenza di genere. L'elenco delle violenze è lungo e quelle delle donne che non sono sopravvissute alle aggressioni anche. A differenza dei loro colleghi maschi, per loro non ci sono solo minacce verbali, pugni calci, ecc. ma, in quanto donne, vengono pure stuprate.

Anche in sanità tale problematica viene affrontata prevalentemente sotto il profilo della sicurezza che è, sicuramente, rilevante soprattutto in alcuni contesti, come per esempio i presidi di guardia medica, ma non basta.

Malgrado la legge 113 del 14 agosto 2020, con cui lo Stato è intervenuto sul tema della sicurezza degli operatori delle professioni sanitarie e sulla prevenzione in materia di aggressioni, le violenze continuano soprattutto contro le donne, (medico, infermiere e operatrici sanitarie) perché la questione non può essere declinata senza considerare il contesto culturale e sociale in cui si sviluppa. Le donne che lavorano nella sanità, come tutte le altre, sono soggette non solo a discriminazioni nel linguaggio e nella percezione delle proprie competenze professionali, ma anche a disparità salariali e di tutela. Per esempio quelle che esercitano la professione in convenzione con il Ssn in tema di maternità non hanno una serie di tutele garantite invece alle colleghe che hanno un contratto di dipendenza.

Eppure stiamo assistendo ad una costante femminilizzazione della professione, a cui però non si accompagna un cambiamento organizzativo e culturale che vada di pari passo. Il mondo del lavoro nel settore sanitario non ha minimamente mutato la propria organizzazione in relazione all'entrata massiccia delle donne, che ormai contribuiscono in maniera fondamentale al suo funzionamento.

Un alone di incertezza sovrasta il futuro dei medici di famiglia

Per il segretario nazionale della Federazione dei Medici Territoriali (Fmt) Francesco Esposito vaghe e problematiche sono le prospettive che si delineano all'orizzonte per i Mmg soprattutto alla luce del DM77 perché, così come è formulato, è di difficile realizzazione.

Inoltre sull'attuale situazione della medicina generale registra la mancanza di un'analisi univoca, da parte della politica, che sfocia in proposte variegata e contraddittorie tra loro

Anna Sgritto

Mentre la penuria dei medici di medicina generale incombe e moltissimi cittadini faticano a trovare un medico di riferimento, il dibattito su quale sarà il loro futuro professionale è pieno di incognite. Il DM77 ha cercato di delineare i contorni di quello che dovrebbe essere l'assetto di una nuova assistenza territoriale, di cui i medici di famiglia sono il fulcro. Non a caso il Ministro della Salute ha indetto un tavolo di discussione proprio sui due DM che dovrebbero dare fattualità a quanto espresso nella Mission 6 del Pnrr: il DM70 e il DM77. Nel frattempo sull'attuale situazione della medicina generale si registra la mancanza di un'analisi univoca da parte della politica. Le ipotesi messe sul campo sono le più svariate e spesso in contraddizione tra di loro, mentre i medici chiedono un progetto univoco su cui discutere.

Di tutto ciò *M.D. Medicinae Doctor* ha parlato con il segretario nazionale della Federazione dei Medici Territoriali (Fmt) **Francesco Esposito**.



Quale futuro si delinea all'orizzonte per i Mmg alla luce del DM77?

“ Un futuro incerto e problematico: il DM77 così come formulato è di difficile realizzazione. È pensato male perché è l'ennesimo tentativo di forzare la complessità della sanità pubblica territoriale ad un modello teorico non rispondente alla domanda di salute e alle realtà e storia del nostro Paese. Non solo: è rigido rispetto alle espe-

rienze già esistenti nell'organizzazione delle cure primarie e alle prassi positive che abbiamo nella medicina di gruppo, a partire dalle forme associative come le Uccp.

Molte sono le criticità tra cui la penuria di personale amministrativo e infermieristico, la carenza di medici, inoltre resta l'interrogativo di come conciliare e far coesistere la rete degli ambulatori dei medici di famiglia e le Case di Comunità. C'è anche un problema di risorse: va bene la previsione di spesa per avviarle, ma poi queste strutture devono essere finanziate anche per gli anni a venire, devono avere una manutenzione continua, devono essere ben collegate con la popolazione, soprattutto con i pazienti più anziani e con malattie croniche. I nodi irrisolti sono enormi. Aver istituito una commissione pletorica per riformare il DM che mi dà l'idea del vuoto di idee, come l'adagio di gattopardiana memoria e cioè annunciare di voler *cambiare tutto per poi non cambiare nulla* ”.



Se le Commissioni pletoriche sono inadeguate, cosa servirebbe?

“ Servono tavoli tecnici agili, è importante fare una ricognizione delle prassi positive sul territorio, urge l'elaborazione di un libro bianco dei problemi, analizzando lo stato dell'arte nelle città, grandi medie e piccole, nelle zone rurali e di montagna, in quelle a vocazione turistica e in quelle a forte impatto industriale e ambientale.



Francesco Esposito

Laureato in Medicina e specializzato in Biologia clinica ed Endocrinologia a Napoli, è componente del Consiglio dell'Ordine dei Medici di Catanzaro da tre mandati. Attualmente segretario nazionale di Fismu dalla sua fondazione, ora è anche segretario nazionale di Federazione dei Medici Territoriali-Fmt. È stato sindaco nel comune di Conflenti, ed oggi è presidente del Gal dei Due Mari, che copre 42 comuni della provincia di Catanzaro.

Sempre avendo come bussola la domanda di salute di una società profondamente cambiata, basti pensare alla grande sfida dell'invecchiamento della popolazione, della cronicità e della globalizzazione, come ci ha insegnato l'ultima crisi pandemica del Covid.

Il futuro della medicina generale va di pari passo con la riorganizzazione della sanità pubblica, ma anche del nostro welfare, diversamente la situazione rischia di essere preoccupante perché, appunto, manca una visione di futuro, un progetto serio di riforma ”.



Nella Manovra 2024 sono previste risorse per i medici convenzionati?

“ Sembrerebbe che il governo abbia previsto nel fondo dedicato al personale sanitario anche la medicina convenzionata, risorse che sarebbero state stanziare per il rinnovo del contratto 2022/24. Bisogna capire l'importo, abbiamo avuto nel 2022 e 2023 un'inflazione pari al 15% per cui il solo recupero del tasso inflattivo richiede grandi risorse economiche. In più, nella medicina generale, c'è da scontare anche l'aumento dei fattori di produzione legati appunto all'inflazione, in pratica abbiamo pagato un doppio obolo: perdita del potere d'acquisto degli emolumenti e contemporaneamente un aumento dei costi di gestione. Una classe medica impoverita, e senza adeguate tutele, in una sanità sempre più smantellata. Due ele-

menti che portano alla fuga dalla medicina generale e dal territorio ”.



Come andrebbe affrontata l'attuale carenza dei medici di famiglia?

“ La carenza dei medici di famiglia è una realtà difficilmente correggibile nel breve periodo. Va riformata la scuola di formazione trasformandola in scuola di specializzazione per renderla più appetibile ed equiparare la medicina generale ad una attività specialistica con pari dignità a tutte le altre. Le Case di Comunità, come ho detto sono un capitolo a sé, il Pnrr finanzia il 'contenitore' ma manca il contenuto ossia il personale medico infermieristico e socio sanitario. Il costo per riempire di contenuti le Case di Comunità è enorme. Ritengo che la via maestra è quella di dare autonomia ai medici di medicina generale finanziando i fattori di produzione, solo così possiamo evitare che queste strutture diventino cattedrali nel deserto ”.



Perché è così importante accelerare i tempi della chiusura del rinnovo dell'Acn 2019/21?

“ La richiesta dei tavoli separati ha inevitabilmente provocato un allungamento dei tempi, ma ritengo che sia interesse di tutti chiudere al più presto la trattativa anche perché i punti da

chiarire sono pochi e riguardano soprattutto le modalità del rapporto unico e di conseguenza il ricalcolo del rapporto ottimale, quindi il quadro economico che è, ahimè, già determinato: sono pochi i soldi sul tavolo! Si prosegue quindi con uno 'storico' di trattative ad isorisorse. Ma per andare avanti è, intanto, prioritario colmare i ritardi accumulati chiudendo con una firma rapida questo Acn di 'passaggio'. Nel prossimo Accordo deve ritornare all'ordine del giorno e con centralità anche la questione dell'emergenza e urgenza-118 e della medicina dei servizi. Diversamente vorrebbe dire che dalla pandemia la politica non ha imparato nulla”.



Manca una politica univoca per i Mmg da parte del governo e della maggioranza?

“La politica non risponde adeguatamente e continua a tirare ad indovinare. Ed è la cosa più preoccupante, perché se chi governa non ha un progetto univoco per le organizzazioni sindacali diventa difficile avviare una trattativa. Abbiamo un panorama di posizioni contraddittorie su tutto. La proposta di legge Cantù (Disegno di Legge 227), per esempio, è inconciliabile con quanto affermato dal ministro Schillaci sui medici di famiglia: devono essere liberi professionisti o dipendenti? Si mettessero d'accordo. Trasversalmente i partiti di maggioranza e opposizione tutti, a parole, sono per una generica difesa del pubblico, poi nelle regioni dove governano fanno cose diverse se non addirittura l'opposto. In mezzo c'è Agenas che credo stia giocando un ruolo in piena autonomia, con i contorni tutti da chiarire. A prescindere da tutto ciò non possiamo non registrare che esiste di fatto, già oggi, una profonda modifica dello status del Mmg che sta silenziosamente e inesorabilmente scivolando verso un ruolo sempre meno libero professionale e sempre più parasubordinato. Il doppio sistema di remunerazione, quota capitaria quota oraria, impone quindi una riflessione. In questo momento si ha il doppio svantaggio di essere liberi professionisti in teoria, ma parasubordinati di fatto senza, però, nessuna tutela”.



Che pensate della proposta Fimmg-Enpam sul 'Mmg imprenditore'?

“Non crediamo che i medici siano imprenditori, lo abbiamo sempre sostenuto, ma di fronte a una offensiva come quella che va avanti da anni contro la medicina generale non possiamo stare con le braccia incrociate e rifiutarci di confrontarci: anche su un terreno come quello posto dalla Fimmg e che ha avuto eco con l'Enpam. È una ipotesi su cui ragionare perché andrebbe nel senso di dare autonomia ai medici e finanziare i fattori di produzione. Sono molte le zone di ombra da approfondire, ma un po' ricalca nei principi le esperienze maturate in Calabria con le Uccp, che ritengo siano state, però, un esperimento positivo e meritevole di essere riproposto a livello nazionale. Sulla battaglia delle idee siamo sempre pronti a partecipare, quello che spaventa in questi anni è invece l'assenza di idee e di proposte”.



A proposito di modelli per la MG, siete stati tra i fautori del ruolo unico?

“Noi abbiamo lanciato il contratto unico dei medici del Ssn, rimane una grande prospettiva, lo abbiamo declinato alla medicina generale, avanzando il modello del ruolo e accesso unico, con il tempo pieno e le tutele già previste per la specialistica ambulatoriale, con quota capitaria e oraria, e finanziando i fattori di produzione in modo adeguato, con personale amministrativo e infermieristico per favorire le medicine di gruppo. Abbiamo chiesto un impegno serio per l'innovazione tecnologica in modo omogeneo e nazionale per il fascicolo elettronico e la certificazione online. Ma soprattutto, ribadisco, un sforzo per i più giovani per la formazione specialistica in medicina generale, sul modello europeo. Senza idee, e progetti organici e complessivi, non c'è futuro”.



Attraverso il presente **QR-Code** è possibile visualizzare con tablet/smartphone il Pdf del Disegno di Legge 227 della senatrice Cantù

Simg, il Congresso della svolta nel segno della continuità

Il 40° Congresso Nazionale della Simg segna un cambio storico nei vertici della Società. Dopo 29 anni il presidente Claudio Cricelli lascia la conduzione al suo collega Alessandro Rossi che dovrà affrontare le nuove sfide a cui è chiamata a rispondere la Medicina Generale. Ma la mission non cambia: insegnare, formare e fare ricerca al passo coi tempi delle nuove generazioni di Mmg

Anna Sgritto

Dopo 29 anni, **Claudio Cricelli** non è più Presidente della Simg. Durante il 40° Congresso Nazionale, svoltosi a Firenze, a capo della Società Scientifica è stato nominato **Alessandro Rossi** il cui discorso di insediamento è stato caratterizzato dall'invito all'unità, al fare gruppo: "Raccoglio un'eredità importante - ha sottolineato - e mi appresto ad affrontare nuove sfide che dovremo gestire in maniera collegiale, visto lo sforzo di gruppo che caratterizza il nostro lavoro. Occorre favorire un inserimento dei giovani: lavoriamo non per una **next generation**, ma per una **today generation**, affinché le nuove generazioni siano attive sin da subito". Il Congresso è stato infatti ca-

ratterizzato da una presenza massiccia di giovani: oltre il 65% dei partecipanti ha meno di 40 anni. Daltronde Simg ha fatto della Formazione del Medico di Famiglia del futuro un asse portante della sua Società. Un Medico di Famiglia al passo coi tempi, anzi, che abbia la capacità di anticiparli. Simg è stata infatti portavoce dell'idea che la Medicina Generale (MG), più di altre discipline, ha bisogno di un continuo adattamento alla realtà che non può prescindere da una crescita professionale continua e qualificata.

"Inizia un nuovo ciclo che si arricchisce di giovani medici, ma la nostra missione è sempre la stessa - ha precisato il past president Claudio Cricelli- offrire ai Mmg il meglio di quello che si possa apprendere con gli strumenti più moderni messi a disposizione della nostra professione. Insegnare, formare e fare ricerca sono i fondamenti della nostra *mission*. Ricerca e formazione non sono elementi separati, la ricerca per noi Mmg rappresenta la curiosità di capire ciò che facciamo, una sorta di valutazione di quanto e come abbiamo lavorato. La MG è attualmente la prima professione realmente valutabile della sanità italiana. Noi siamo in grado di misurare l'impatto di ogni decisione dia-

gnostica e terapeutica e il beneficio che il paziente ricava da ogni euro investito dal sistema sanitario".

► L'impegno continua

L'impegno nella propria *mission* si è accresciuto ulteriormente in questa fase di profonde trasformazioni sociali, demografiche, tecnologiche. Da qui infatti sono partite due iniziative congiunte: anzitutto il **SIMG Lab**, un progetto che permette ogni anno a centinaia di giovani clinici di cimentarsi con robot, manichini ad alta fedeltà, *software* procedurali, realtà aumentata e altri strumenti che ricreano situazioni, ambienti, patologie, interventi, simulandoli in scenari realistici per insegnare procedure diagnostiche e terapeutiche, ripetere processi e concetti medici, assumere decisioni da parte di un professionista. A questo progetto quest'anno si è aggiunto anche il **SIMG Office**. "Oltre all'esperienza consolidata del SIMG Lab, in questo congresso abbiamo proposto anche la novità del SIMG Office - sottolinea Cricelli - che consiste in una grande area, inedita, realizzata attraverso tecniche di realtà virtuale e filmati, dedicata alla dimostrazione di come può essere disegnato un modello di ambiente moderno modulabile e adattabile alle esigenze professionali



della Medicina Generale in questa fase di trasformazione. Qui tutto può essere elaborato e modificato in base alle esigenze; il cambiamento della Medicina Generale deve iniziare dalla struttura dove viene esercitata la professione, che deve essere in grado di rispondere ai nuovi bisogni dei cittadini in tema di prevenzione, risposta efficiente alle acuzie, presa in carico dei pazienti cronici e fragili. SIMG Office non si propone di costruire dei luoghi fisici, ma dei contenuti evoluti all'interno di contenitori adeguati. La formazione dei medici si inserisce così in un modello organizzativo definito per una missione specifica".

"Una chiave innovativa del 40° Congresso Simg - aggiunge il nuovo presidente Simg Alessandro Rossi - risiede infatti nel viaggio virtuale che si propone verso la nuova Medicina

Generale. In particolare, tra le altre cose, Simg svilupperà un progetto di formazione dei medici di cure primarie, in sinergia con altre istituzioni e società scientifiche, diventando un polo di riferimento sui macrotemi scientifici come la fragilità, le cronicità, la prevenzione. Il progetto prevede una formazione residenziale, con pratica sul campo e con la certificazione delle competenze".

► La certificazione delle competenze

"La certificazione delle competenze - chiosa **Gerardo Medea**, componente della nuova giunta Simg - rappresenta il punto di arrivo di un percorso formativo fatto di studio e di esperienza sul campo, al termine del quale si accede a un esame, composto di tre fasi: un questionario, la soluzione di casi clinici, una parte orale.

Il superamento di questo esame consente l'iscrizione in un apposito registro ed è riconosciuto a livello europeo. Per i medici di medicina generale la certificazione rappresenta il riconoscimento del possesso di una competenza certificata da parte di una realtà terza, indipendente e accreditata, con cui il si arricchisce il proprio *curriculum* e si diventa punto di riferimento per quella determinata branca. Nelle Case di Comunità così come negli ospedali, il Mmg Esperto può offrire consulenze cliniche ai colleghi, partecipare a progetti di formazione, all'elaborazione di PDTA, alla gestione di iniziative di ricerca. Per la società scientifica la certificazione delle competenze rappresenta uno strumento con cui avvalorare il ruolo del medico di famiglia in settori cruciali come per esempio l'area metabolica".

Case di Comunità spoke: prossimità e fiduciarità

Sia il past president Claudio Cricelli sia il nuovo presidente Alessandro Rossi nel corso del 40° Congresso hanno tenuto a ribadire che nessun sistema sanitario può reggere senza le cure primarie che sono in grado di assorbire ed erogare la maggior parte delle prestazioni inerenti alla vita quotidiana delle persone, comprese alcune di quelle che attualmente vengono intercettate dai Ps e dall'ospedale perché oggi anche la diagnostica può essere portata dei Mmg. Occorre però un cambiamento dell'organizzazione della Medicina Generale capace di contemplare il *core* della professione: la fiduciarità e la prossimità. Purtroppo le Case di Comunità (CdC) contemplate dal DM77 non rispondono pienamente a tale mission. In *primis* la prossimità: il nume-

ro di CdC da realizzare nell'ambito del Pnrr è stato ridotto di quasi un terzo e "i medici di famiglia devono rispondere alle esigenze di persone che, anche per le criticità legate all'invecchiamento della popolazione, hanno bisogno di un medico vicino, non di un medico che si allontana da loro". Motivo per cui Simg fa propria la proposta delle Case di Comunità spoke avanzate dall'Enpam. Una rete di migliaia di Case di Co-

munità periferiche (spoke), disseminate sul territorio italiano, frutto di aggregazione e/o espansione di studi medici esistenti, oppure di nuova costituzione, da collegarsi con le poche Case di Comunità centralizzate (hub) previste dal Pnrr. Queste Case di Comunità spoke potranno essere realizzate grazie all'iniziativa imprenditoriale degli stessi medici e all'investimento del loro ente di previdenza Enpam, a costo zero per il Ssn.

Il nuovo assetto dirigenziale della Simg

Insieme al nuovo presidente Simg è stata nominata anche la nuova Giunta.

Ignazio Grattagliano è il nuovo vicepresidente; **Gaetano Piccinocchi** è il tesoriere, **Luigi Spigola** il segretario.

La Giunta sarà inoltre composta da Pierangelo Lora Aprile, Valeria Zurlo, Daniele Morini, Rosanna Cantarini, Damiano Parretti, Maurizio Cancian, Gerardo Medea, Martina Musto, Stefano Celotto, Luigi Galvano, oltre ai due membri di diritto Claudio Cricelli - past president e presidente emerito - e Ovidio Brignoli, presidente Fondazione Simg.

La Medicina non è solo scienza...

La dimensione morale, filosofica relazionale, linguistica, contestuale, logica, personale, emotiva, “fallibilista” della Medicina non può essere limitata a sola scienza.

Se avessimo una medicina basata esclusivamente su prove, basterebbe delegare l'atto medico alla Intelligenza Artificiale e ad algoritmi decisionali, rendendo inutile la coscienza del medico e quindi la sua autonomia di giudizio

Carla Bruschelli,

Medico specialista in Medicina Interna,

Docente di Metodologia Scientifica CL Medicina e di Medicina Interna CL Farmacia, Università Sapienza Roma

Ippocrate di Kos, nel quarto secolo a.C., lasciandone documentazione nei suoi oltre 70 scritti del *corpus ippocraticum*, per la prima volta cominciò a comprendere la necessità di ricercare le cause della malattia senza perdere di vista lo scopo principale: guarire il Malato, nella sua integrità psicofisica. La Medicina si evolve attraverso i secoli sino alla Medicina moderna, con il suo carattere scientifico che deriva dalla aderenza alla metodologia scientifica, ma senza perdere le radici secolari; i principali postulati del paradigma ippocratico ancora oggi sono alla base della nostra medicina, poichè a partire dalla sua origine ne esprime il senso profondo e l'intima essenza, per lo più immutati.

La Medicina è arte e tecnica e si distingue la forza dal giudizio, intendendo la prima come espressione dell'intenzionalità e della volontà e la seconda come espressione della conoscenza, della ragione e della saggezza. In base al Giuramento di Ippocrate, nella sua doppia versione antica e moderna, si rileva che:

- il medico esercita la medicina se-

condo le proprie forze ed il proprio giudizio;

- la Medicina si esercita in libertà e indipendenza di giudizio e di comportamento;
- ogni atto professionale deve comportare responsabilità e costante impegno scientifico, culturale e sociale;
- l'opera medica va prestata con diligenza, perizia e prudenza secondo scienza e coscienza;
- il malato va curato con scrupolo e impegno secondo le sue necessità;
- il rapporto tra medico e paziente è fondato sulla fiducia e in ogni caso sul reciproco rispetto.

■ **La Metodologia Clinica.** La Metodologia Clinica è ancora oggi la procedura corretta per giungere alla diagnosi e proseguire con un percorso di cura. Si avvale di Semeiotica, comprensiva di Anamnesi ed Esame Obiettivo, e di Metodologie strumentali, tra le quali il medico identifica, secondo criteri di Appropriatezza, quelle indispensabili per il percorso, giacché un incremento delle informazioni può non aumentare l'accuratezza diagnostica ma persino generare falsi positivi o falsi negativi.

■ **L'Anamnesi e l'Esame Obiettivo** sono la premessa per una valutazione individuale ed una visione globale di quella specifica persona; tutto ciò che segue è a completamento del ragionamento diagnostico antecedente, non in sostituzione, mentre nell'utilizzo delle Metodologie strumentali il medico dovrebbe avere ben chiaro il funzionamento e conoscere il carattere descrittivo, nonché l'aspetto interpretativo, così da comprendere appieno cosa ottenere, in quali casi, o la potenziale inutilità, secondo Appropriatezza.

■ **L'Appropriatezza:** è appropriato un trattamento se i benefici per la persona che lo riceve superano i rischi, è appropriata la cosa giusta nel paziente giusto al momento giusto, è appropriata l'applicazione al singolo paziente delle migliori evidenze scientifiche disponibili.

■ **L'inappropriatezza** può essere in eccesso (*overuse*) o in difetto (*underuse*); ridurre la prima permette di recuperare risorse, mentre implementare la seconda richiede investimenti.

■ **Il Codice Deontologico** declina che il medico fonda l'esercizio delle proprie competenze tecnico-professionali sui principi di efficacia e di appropriatezza, aggiornandoli alle conoscenze scientifiche disponibili: il medico dunque, in ogni ambito operativo, persegue l'uso ottimale delle risorse pubbliche e private salvaguardando efficacia e sicurezza.

► **Scienza e coscienza**

■ **L'Appropriatezza prescrittiva.** Il concetto di Appropriatezza prescrittiva coincidente con indicazioni fornite da documenti come le Linee Guida o ancor più decreti amministrativi regionali, è sempre applicabile? Sono queste indicazioni verità quasi assolute adattabili ad ogni persona o piuttosto un valido supporto per la medicina difensiva *underuse*? E quanto il timore di conflitti legali con pazienti oggi spinge alla inappropriata *overuse*, ben lontana dalle LG? La cura della singola persona è il vero obiettivo? O piuttosto oggi sono in pericolo l'autonomia del giudizio, la cura secondo necessità, la relazione di fiducia? Se togliessimo la coscienza ridurremmo la Medicina a sola scienza: Medicina basata solo sulle prove scientifiche. L'espressione "secondo scienza e coscienza" in realtà evidenzia che la Medicina non è solo scienza ma anche altro e questo "altro" non è riducibile alla sola scienza: la dimensione morale, filosofica, relazionale, linguistica, contestuale, logica, personale, emotiva, "fallibilista" della Medicina non può essere limitata a sola scienza. Se avessimo una Medicina basata esclusivamente su prove, basterebbe delegare l'atto medico alla Intelligenza Artificiale ed ad algo-

ritmi decisionali, rendendo inutile la coscienza del medico e quindi la sua autonomia di giudizio.

La Medicina è dunque scienza "più altro", che andrebbe riassunto nel concetto esteso di filosofia, per cui dovrebbe essere definita come un sistema di conoscenze di natura scientifica e filosofica. In questo ambito la filosofia include concetti come ragionare, pensare il problema, giudicare, usare le relazioni, parlare ad un malato, conoscere il linguaggio per conoscere la persona che si serve di quel linguaggio, gestire la fallibilità dell'atto medico, affrontare l'incertezza, saper valutare necessità di cura e risorse disponibili. Inoltre la coscienza include la facoltà di valutare i fatti in rapporto alla propria esperienza individuale, un criterio di moralità soprattutto in senso deontologico per guidare l'intervento medico, e la intenzionalità, cioè la partecipazione attiva e consapevole della volontà del medico relativo a un dato obiettivo (malattia) e ad una persona soggettiva (malato)...Perché appunto esiste il malato con la sua unicità ancora prima che la malattia.

Forse si dovrebbe riconsiderare la possibilità di applicazione delle LG poiché questo non corrisponde sempre alla medicina personalizzata e sottovaluta la necessità di identificare criteri di valutazione individuali. Forse sarebbe opportuno ripensare la medicina amministrata, fatta di rigide linee guida, costi standard, appropriatezza applicata a studi di popolazioni estremamente selezionate, burocrazia, originante eventi quali il contenzioso legale, le restrizioni imposte all'autonomia dei professionisti, i forti condizionamenti economici, il grado crescente di sfiducia sociale, una formazione inadeguata dei

medici etc, così come dovrebbero essere contenuti i sempre più invasivi messaggi pubblicitari (soprattutto nel sistema privato) di possibile infallibilità della Medicina, purché si investa in continue e complesse indagini.

► **La sfida per i Mmg**

La straordinaria sfida, soprattutto per i medici di medicina generale che più dovrebbero sviluppare percorsi adattati alla singola persona, consiste proprio nel fare scelte di criterio medico, più che scientifico, vuol dire che da Ippocrate ad oggi la Medicina è sempre stata oltre la scienza per il suo criterio di giudizio che non può implicare verità assolute, e deve includere il metodo della rivalutazione adattativa al singolo, pur nella consapevolezza della fallibilità. Si iper o ipoprescrive per paura del contenzioso legale con i Pazienti o con le Aziende Sanitarie, per questo soprattutto il Mmg dovrebbe sviluppare un percorso formativo eclettico che gli fornisca strumenti di valutazione globali, conoscere bene per saper scegliere come affrontare quella popolazione che esula da grandi trials e metanalisi, il paziente mai ricoverato, quello nell'ombra, quello con caratteristiche di esclusione dai criteri inclusivi negli studi. L'appropriatezza richiede grandissimo impegno multidimensionale, culturale più che amministrativo, ma per indurre all'abbattimento della medicina difensiva si deve partire dalla legislatura, che in modo restrittivo applica rigide norme penalizzanti la Coscienza proprio di quel medico che opera non solo secondo Scienza, per estendersi alla educazione civica e sociale dei Cittadini. Le regole ci siano, ma per tutti...

C'è un ritorno di fiamma per la professione di Mmg

I dati sulle domande presentate per l'accesso al Corso di Formazione Specifica in MG per il triennio 2023-2026 indicano il rinascere d'interesse nei medici per il percorso che porta all'acquisizione del titolo per l'esercizio della professione di Mmg con un numero di richieste in molte Regioni quasi doppio rispetto ai posti disponibili

Si sono chiusi a ottobre i termini per la presentazione della domanda di partecipazione al Concorso per il Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale per il triennio 2023-2026. I dati che arrivano dalle Regioni indicano il rinascere d'interesse nei medici per il percorso che porta all'acquisizione del titolo per poter esercitare la professione di medico di medicina generale, con un numero di domande in molte Regioni quasi doppio rispetto ai posti disponibili.

► Il caso Lombardia e Lazio

In particolare i dati che arrivano da Lombardia e Lazio confermano questo trend. Nella Regione Lazio sono 800 gli iscritti per i 207 posti di accesso al triennio di formazione in Medicina Generale dal 2023 al 2026. "Questi numeri - commenta **Felice de Ruggieri** coordinatore della Fimmg Formazione Lazio - in-

dicano come la medicina di famiglia ancora attiri come sbocco professionale, attualmente i corsi sono tutti pieni e sono pochissimi gli abbandoni sia durante il corso che dopo, addirittura abbiamo medici ospedalieri che vogliono cambiare e dedicarsi alla medicina di famiglia. Ovviamente scontiamo una errata programmazione di 10 anni fa rispetto alla gobba pensionistica, cosa che va a penalizzare tutte le altre specializzazioni, ma per ora non la medicina di famiglia. La nostra sezione Fimmg Formazione del Lazio - continua de Ruggieri - ha festeggiato i 600 iscritti attestandosi come la più numerosa d'Italia, e da quanto abbiamo rilevato, i giovani colleghi che si avvicinano alla professione scelgono proprio la medicina di famiglia che permette un'organizzazione manageriale in un contesto sociale differente dalle altre discipline".

"Non si può negare - prosegue de Ruggieri - che, come tutte le realtà, sussistano problemi operativi quotidiani, ma come in tutte le professioni, va rimodulata l'organizzazione del lavoro negli studi con nuove innovazioni e iniziative razionalizzando il lavoro quotidiano, e in questa direzione si sta operando".

In Lombardia si sono fatti avanti per aggiudicarsi uno dei 416 posti del corso di formazione 700 medici. Rispetto al 2021 si registrano 53 iscritti in più al corso di formazione gestito dall'accademia regionale di Polis Lombardia. I numeri sono ancora lontani da quelli del 2019/2020, quando si contavano circa 1.400 camici bianchi pronti alla selezione. Comunque sono un segnale che fa ben sperare, anche se non bisogna cantare vittoria senza prima verificare il numero di quelli che a fine novembre si sono effettivamente presentati per affrontare il test di ammissione al triennio. Nei due anni precedenti lo ha fatto il 66 per cento degli iscritti. I 'promossi' cominceranno poi la formazione in uno dei 19 poli sparsi per la Regione, collegati ad altrettanti ospedali. In programma 1.600 ore di lezioni teoriche e 3.200 di attività pratiche. Fin dal primo anno, poi, i medici potranno lavorare in ambulatorio, sotto la supervisione di un tutor. Una misura introdotta dalla Re-



gione per far fronte alle carenze del territorio. Oggi, sul totale di 1.083 tirocinanti in Lombardia, il 62 per cento ha già un incarico.

► L'avvertimento dell'OMCeO-Mi

Il presidente dell'OMCeO di Milano **Roberto Carlo Rossi** lancia un avvertimento: "L'emergenza però

non è finita. Quella del medico di famiglia è una carriera 'sicura', una caratteristica positiva in un periodo di forte precariato. Ma il compenso che i tirocinanti ricevono durante il triennio formativo è poco più della metà di quello degli specializzandi. E anche in seguito, i livelli remunerativi non sono cambiati di molto ul-

timamente". Inoltre secondo Rossi i Mmg devono far fronte ad una mole spaventosa di burocrazia. "Dobbiamo destreggiarci fra 9 portali diversi". Per questo motivo il presidente Rossi evidenzia il rischio che una parte dei tirocinanti possa decidere di ritirarsi dal corso e avverte: "Facciamo attenzione agli abbandoni".

Un'inversione di rotta che fa ben sperare: i commenti di Fimmg e Snamì

Le domande presentate sono di gran lunga superiori alle borse di studio messe a disposizione come avevamo sperato facendo comunicati e appelli alla partecipazione al Concorso. Questa inattesa inversione della tendenza degli scorsi anni - dichiara il segretario generale della Fimmg **Silvestro Scotti** - deve avere supporto per una carriera che in questo periodo subisce continui attacchi, è travolta da una burocrazia anche informatica inarrestabile, schiacciata dalla necessità di assistere una popolazione sempre più anziana e portatrice di malattie croniche in assenza d'investimenti in termini di personale e tecnologie. Sugli investimenti sentiamo parlare di aumenti nella prossima manovra per i professionisti della Sanità, ma si parla sempre e solo di comparto; credo che qualcuno debba chiarire che i medici convenzionati avranno pari attenzione. Questi professionisti che hanno puntato tutto sul "sogno" di una MG che nei prossimi anni si trasformi ed evolva come propone la Fimmg. L'aspettativa è quella di poter lavorare in modalità associative all'interno di realtà territorialmente omogenee, con personale sanitario e amministrativo che condividano i percorsi di assistenza e cura con loro. Il contesto a cui aspirano è quello di poter

fare un investimento sul loro lavoro, che venga riconosciuto in termini di organizzazione e risultati. Potersi dotare di tecnologie digitali che permettano la completezza dell'ipotesi diagnostica e l'assistenza di prossimità ed iniziativa e la stessa tecnologia gli faciliti l'integrazione con gli specialisti, l'ospedale favorisca il dialogo con il sistema sociale. È di molto interesse anche la proposta di rivedere il rapporto d'assistenza da medico per numero d'abitanti a medico per kmq. Insomma, sperano nelle proposte che sono da sempre della Fimmg e che, a piccoli passi, si intravedono in questi ultimi tempi, grazie all'ascolto del ministro Schillaci e di parlamentari attenti e disponibili al confronto, per esempio, sulla compatibilità formazione-lavoro. Questo ha consentito, tra l'altro, di superare il vergognoso divario tra la borsa degli specializzandi e quelli dei medici in formazione in Medicina Generale e far entrare, in un momento di crisi per i massicci pensionamenti, forze nuove per assistere i cittadini. Rimane un punto fermo, per questi aspiranti medici di famiglia, la tradizionale caratteristica della medicina generale: il rapporto fiduciario con il cittadino e la possibilità di esercitarlo come libero professionista convenzionato con il servizio sanitario nazionale. Rimane a noi,

alla politica nazionale e alle Regioni la responsabilità di non deluderli e trasformare il sogno nella realtà" conclude Silvestro Scotti.

L'ottimismo di Snamì. Per **Federico Di Renzo**, addetto stampa nazionale Snamì "l'inversione di tendenza degli anni precedenti è abbastanza clamorosa considerando le borse perse nell'altro concorso SSM sulle specializzazioni mediche, ma dobbiamo puntare su una formazione di qualità con titolo di specializzazione universitario, il lavoro durante la formazione sia un valore aggiunto e non una sanatoria".

"La speranza nei progetti di evoluzione della Medicina Generale - ha dichiarato **Simona Autunnali**, tesoriere nazionale Snamì - proposti dal nostro sindacato puntano ad una associazione capillare con investimenti in tecnologie digitali considerando la crescente popolazione anziana e soprattutto la crescente burocrazia, spesso inutile, che attanaglia il medico di medicina generale". "La Legge di Bilancio - tiene a evidenziare il presidente Snamì **Angelo Testa**, - è fondamentale nel rispondere alle aspettative dei medici di medicina generale. Si evidenzia l'ascolto positivo da parte del Ministro **Orazio Schillaci** e della Senatrice **Maria Cristina Cantù**, attenti alle esigenze della categoria".

Gli italiani vogliono una sanità pubblica

Un vero e proprio plebiscito per il Servizio Sanitario Nazionale emerge dall'indagine dell'Istituto Piepoli, commissionata dalla FNOMCeO, sul Ssn come fattore determinante per unire il Paese e farlo crescere. Tre italiani su quattro vogliono una sanità pubblica e il 90% chiede che il Ssn sia una priorità per il governo

Per oltre tre italiani su quattro la sanità deve essere pubblica. Di più: per il 90% dei cittadini deve essere una priorità del Governo nella Finanziaria. Per il 37%, merita addirittura il primo posto. Sono questi alcuni dei risultati dell'indagine eseguita sull'opinione pubblica e sul personale medico dall'**Istituto Piepoli** per la Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO) e presentata a Roma nell'ambito del Convegno "*Valore salute: Ssn volano di progresso del Paese. I 45 anni del Servizio Sanitario Nazionale, un'eccellenza italiana*".

■ Il servizio sanitario regionale.

A quanto emerge dall'indagine, gli italiani tendono in maggioranza (54%) a promuovere il servizio sanitario regionale, ma con grandi distanze territoriali. Se, infatti, al nord si raggiungono picchi del 69% di soddisfazione, al sud e nelle isole ci si ferma a quota 41%.

Specularmente e di conseguenza, quando si chiede chi debba guidare la sanità tra Stato e Regioni, al nord prevale il modello concentrato sulle regioni mentre al sud si chiede un intervento statale, probabilmente proprio nella speranza che questo riequilibri la qualità percepita del servizio sanitario. Quello che è chiaro, in ogni caso, è che la sanità per gli italiani deve essere preva-

lentamente pubblica. Così la pensano più di 3 italiani su 4, il 76%, in questo caso in modo trasversale nelle diverse aree del Paese.

■ **Digitale in sanità.** Il digitale è benvenuto per il 73% degli italiani, che apprezzano e utilizzano ricette elettroniche e ritiro online dei referti, ma con giudizio: l'Intelligenza Artificiale va bene, ma solo come alleato e supporto al medico. A pensarla in questo modo, il 92% degli intervistati, che escludono di farsi curare, anziché dal medico, da una piattaforma di Intelligenza Artificiale. Il rapporto diretto e fiduciario con il proprio medico, infatti, è talmente importante che il 75% degli italiani intervistati si dice non disponibile a rinunciare al diritto di scegliere il proprio medico di famiglia.

▶ Ssn e rinuncia alle cure

In media, ad oggi gli italiani risparmiano il 10% delle proprie entrate per le spese sanitarie, ma tanti (il 23%) purtroppo vorrebbero ma non riescono a farlo, tanto che ad oggi circa 3 milioni di italiani ammettono che, quando devono usufruire di prestazioni sanitarie a pagamento, rinunciano a curarsi.

Sempre più cittadini sono costretti a spostarsi in altre Regioni alla ricerca di centri di eccellenza: il 63% degli intervistati percepiscono questo problema con riferimen-

to al loro territorio, con punte del 79% al Sud e nelle isole. La stragrande maggioranza degli italiani, il 93%, vorrebbe, per questa ragione, un aiuto dallo Stato: e oltre otto persone su dieci, trasversalmente su tutto il territorio nazionale, vorrebbero un'organizzazione sanitaria che porti l'eccellenza dove vive, senza per forza essere costretti a "viaggi della speranza", costosi in termini di denaro, tempo ed energie.

■ La qualità dell'assistenza sanitaria.

Passando alla qualità dell'assistenza sanitaria, questa è largamente sufficiente per gli italiani (il 67% la reputa soddisfacente) che vedono in maggioranza la sanità come un settore in grado di generare ricchezza, dunque sul quale investire, e non come un semplice costo, mentre ritengono che, al contrario, la gestione dei servizi risponda più alle esigenze di bilancio che a quelle di salute.

Il 90% degli italiani è convinto in ogni caso che nella legge Finanziaria la sanità debba essere al primo posto o tra le priorità principali del Governo. Tra gli interventi da mettere in atto per migliorare l'assistenza, il 55% di coloro che non ne sono soddisfatti propongono di agire sul personale, incrementandolo, il 42% vogliono aumentare i finanziamenti, il 38% migliorare le organizzazioni.

► Come la pensano i medici

I medici italiani sono ben coscienti dell'importanza del loro stesso lavoro (il 96% lo reputa molto o abbastanza importante) ma pensano che le istituzioni ne abbiano percezione minore, tanto da ritenere che l'importanza del ruolo del medico in Italia oggi sia minore rispetto al periodo pandemico, in cui invece molti sottolineavano la condizione eroica della professione sanitaria.

I medici vorrebbero avere maggior peso decisionale nel mondo sanitario e lanciano un allarme: a causa della troppa burocrazia, più di un medico su tre dichiara di non avere a disposizione tutto il tempo di cui avrebbe bisogno per occuparsi dei pazienti.

Questa condizione di difficoltà spinge molti medici italiani (il 40% del campione) a valutare l'opportunità di andare all'estero, fuori dall'Italia, a svolgere la professione medica.

Ciononostante, l'83% dei medici si conferma ancora attaccato alla propria professione, tanto da dichiarare che quello che fa ogni giorno, il rapporto con i pazienti, aiutare le persone, salvare vite corrisponde all'idea che aveva quando ha scelto di svolgere la professione sanitaria. Una professione che resta fortemente attrattiva anche tra i giovani: il 57% del campione tra i 15 e i 24 anni ha preso in considerazione la possibilità di formarsi per essere un professionista della salute.

► Apprezzamenti e criticità

“Gli italiani promuovono la sanità italiana - afferma **Livio Gigliuto** Presidente Esecutivo Istituto Piepoli - ma evidenziano il bisogno di risolvere i divari territoriali tra nord e sud, e per questo chiedono con forza che la sanità sia prioritaria nelle scelte del Governo. Aperti an-

che al digitale e a un uso consapevole dell'intelligenza artificiale, non sono però disposti a rinunciare al rapporto diretto con il medico, oltre che alla possibilità di scegliere personalmente il medico di famiglia”.

“Oggi i cittadini chiedono allo Stato e alle Regioni di lavorare insieme - commenta il Presidente della FNOMCeO, **Filippo Anelli** - per superare le diversità di trattamento nord - sud, ma anche centro e periferia, tra ricchi e poveri, tra chi ha un più alto livello di istruzione e uno più basso. La sanità del futuro dovrà essere: pubblica, partecipata, adeguatamente finanziata, con un numero adeguato di professionisti ed organizzata per rispondere efficacemente agli obiettivi di salute dei cittadini. La manovra del governo sembra puntare finalmente sui professionisti del Ssn, invertendo una tendenza che, sinora, aveva allocato risorse, attraverso il Pnrr, soltanto sulle strutture e sulle infrastrutture. Bisogna continuare su questa strada, continuare a investi-

re sulla sanità perché quell'auspicio del Ministro della Salute **Orazio Schillaci** di trasformare la sanità in un grande sistema Paese che dia risposte a tutti sia realizzato”.

“Una sanità - continua - che valorizzi le competenze dei professionisti anche nella *governance* e organizzazione dei servizi e consenta ai cittadini di poter utilizzare le eccellenze sanitarie nel territorio in cui vivono. Una sanità diversa da quella aziendalistica, dove ogni individuo non si senta un numero, un estraneo, uno straniero ma una persona accolta che possa affidare la propria salute ai professionisti con fiducia, nel pieno rispetto della dignità che si deve ad ogni persona umana”.

“Insomma - conclude - torniamo a sognare un sistema che affronti la malattia come un problema di tutti, che si prenda carico della persona che soffre e non la lasci mai sola, che infonda speranza e fiducia nella scienza per affrontare la sofferenza e aumentare il benessere”.

Il Ssn è un *boost* per l'economia

Puntare sul Ssn conviene. E non solo nel senso che fa bene alla salute delle persone: è un investimento redditizio per l'azienda Italia.

Ogni euro di risorse pubbliche investito in sanità ne genera, infatti, quasi due di produzione in valore. Non solo: se l'investimento pro-capite di risorse fosse pari a quello della Germania, si creerebbero 2 milioni e mezzo di nuovi posti di lavoro, e non limitatamente al settore.

A dimostrarlo è il Rapporto FNOMCeO-Censis, presentato nell'ambito dello stesso Convegno, che ha studiato gli impatti economici e occupazionali - diretti, indiretti e indotti - della spesa sanitaria pubblica. Secondo quanto rileva il Rapporto, partendo da un valore della spesa sanitaria pubblica pari a 131,3 miliardi di euro (dato dalla spesa sanitaria pubblica del 2022, 131,1 miliardi di euro - pari al 6,7% del Pil - più una quota aggiuntiva che include la ricerca e sviluppo) il valore della produzione interna diretta, indiretta e dell'indotto ad essa ascrivibile è stimata pari a 242 miliardi di euro. Il moltiplicatore della transizione dalla spesa al valore della produzione è pari a 1,84: per ogni euro di spesa sanitaria pubblica investito nel Ssn viene generato un valore della produzione non distante dal doppio.

Che fare per la sostenibilità del nostro Ssn?

Servono sicuramente più finanziamenti, ma anche la prevenzione potrebbe garantirne la tenuta. A sottolinearlo è il Rapporto realizzato da The European House - Ambrosetti, presentato durante il XVIII Forum Meridiano Sanità “Prevenzione e innovazione per l’evoluzione sostenibile del sistema sanitario e la crescita economica dell’Italia” in cui si sottolinea che stili di vita corretti e vaccinazioni in età adulta potrebbero liberare 26 mld annui da investire nel Servizio Sanitario Nazionale

Presentato di recente a Roma, durante il XVIII Forum Meridiano Sanità, il Rapporto “Prevenzione e innovazione per l’evoluzione sostenibile del sistema sanitario e la crescita economica dell’Italia”, realizzato da The European House - Ambrosetti e patrocinato dall’Iss e dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. Il Rapporto riprende i pilastri su cui fondare l’evoluzione del nostro Ssn per migliorare la salute e qualità di vita dei cittadini e ridurre il *burden* delle malattie trasmissibili e non trasmissibili rendendo quindi sostenibile il sistema sanitario non solo dal punto di vista economico e organizzativo.

■ **Trasformazione demografica e risorse pubbliche.** A fronte di una limitatezza di risorse pubbliche, il nostro Paese vive una trasformazione demografica particolarmente accelerata, con quasi un quarto della popolazione anziana, accompagnata dall’aumento delle cronicità (quasi 9 italiani over-75 su 10 hanno una patologia cronica) e delle disabilità, fortemente impattanti sulla spesa sanitaria.

La perdita di produttività legata agli stili di vita scorretti degli italiani costa ogni anno circa 93 miliardi di euro. Parallelamente all’aumento dell’età media, negli anni è aumentato l’impatto dei fattori di rischio modificabili, cioè legati a comportamenti e stili di vita, *in primis* fumo, alcol, cattiva alimentazione e sedentarietà. Il fumo si conferma il fattore di rischio modificabile con il maggiore impatto economico in termini di perdita di pro-

duuttività (oltre 60 miliardi di euro). Interventi trasversali sui comportamenti e stili di vita, riducendo i fattori di rischio, possono avere benefici sia sull’aspettativa di vita dei cittadini sia sui costi sanitari legati poi allo sviluppo di alcune malattie, e permetterebbero di liberare risorse fino a 25 miliardi di euro in termini di recupero di produttività, che potrebbero essere dedicati al miglioramento della qualità dei servizi offerti. A questi fattori sono collegati infatti oltre 200.000 delle morti per malattie non trasmissibili, a cui si aggiungono quelle correlate ai fattori di rischio ambientali, come l’inquinamento e i cambiamenti climatici.

“In questo quadro destinato a peggiorare nel prossimo futuro - ha dichiarato **Daniela Bianco**, Partner e Responsabile dell’Area Healthcare di The European House - Ambrosetti - si deve cambiare il paradigma della sanità, da un modello reattivo a un modello proattivo, che parte dalla prevenzione. Si deve agire sui comportamenti dei cittadini, sin dai primi anni di vita, intervenendo su abitudini e stili di vita e promuovendo tutti gli strumenti di immunizzazione e diagnosi precoce. La prevenzione deve essere riconosciuta come un investimento e non come una spesa, intervenendo anche sulle modalità della contabilizzazione internazionali”.

► Prevenzione primaria

■ **Le malattie infettive.** Durante l’evento sono stati presentati due modelli di analisi e stima, anche in termini eco-

nomici, del valore di alcuni interventi di prevenzione primaria. È stato mostrato come correggere alcuni stili di vita e aumentare la protezione dei cittadini contro le malattie infettive consente non solo di migliorare lo stato di salute, ma anche di liberare risorse economiche per il sistema.

La pandemia, anche per la crescita dell’esitazione vaccinale, ha reso ancor più complesso il raggiungimento dei target di copertura vaccinali. Secondo il Rapporto, la piena attuazione degli interventi previsti dal nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, l’aggiornamento continuo del Calendario vaccinale, la realizzazione dell’Anagrafe Vaccinale e la promozione della vaccinazione in tutti i *setting* assistenziali sono strumenti essenziali per aumentare la protezione dell’individuo e della collettività ma devono essere affiancate da una azione congiunta di comunicazione, crescita culturale dei cittadini e formazione degli operatori sanitari sul valore della prevenzione vaccinale. In generale, preoccupa anche in Italia la diffusione delle malattie infettive.

■ **Il Covid.** Dopo 2 anni di pandemia il Covid continua a circolare: dal 9 al 15 novembre si sono registrati 192 decessi con un aumento del 17,8% rispetto alla settimana precedente e la copertura vaccinale per gli over-60 e i fragili è ferma al 3,12% (meno di 700.000 dosi somministrate). Non si tratta solo delle infezioni respiratorie ma aumentano le patologie legate

all'aumento delle temperature, come quelle trasmesse dalle zanzare; nel 2023 sono stati 332 i casi di febbre del Nilo occidentale, 317 quelli di Dengue di cui 76 autoctoni.

■ **Le malattie non trasmissibili.** Se il mutato contesto socio-economico e demografico, il cambiamento climatico e dell'ambiente e la globalizzazione hanno contribuito ad au-

mentare la diffusione delle malattie infettive, le malattie non trasmissibili continuano ad avere il maggior impatto a livello di sistema in termini sanitari ed economici, assorbendo circa l'80% della spesa sanitaria. Nonostante una riduzione della mortalità del 40% negli ultimi 20 anni, le malattie non trasmissibili impattano in maniera sempre più significativa

sulla salute degli italiani, causando oggi il 93,3% dei decessi e l'89,5% degli anni vissuti con disabilità: le malattie cardio, cerebro e vascolari sono la prima causa di mortalità, seguite dai tumori e dai disturbi neurologici, mentre le malattie muscolo-scheletriche e i disordini mentali sono i primi due gruppi di patologie per anni vissuti in disabilità.

Le proposte: 15 linee di azione, riconducibili a 3 ambiti di intervento prioritari per il Paese

Riconoscere e investire sulle attività di promozione della salute e di prevenzione per garantire la sostenibilità della sanità pubblica:

1 Aumentare gli investimenti in prevenzione, monitorando in prima istanza l'effettiva allocazione da parte delle singole Regioni del 5% del Fondo Sanitario Nazionale e prevedere che, in tutte le Regioni, almeno il 50% del riparto per il LEA "Prevenzione collettiva e sanità pubblica" sia destinato ad attività rivolta alle persone (sorveglianza, prevenzione e controllo delle malattie infettive e sorveglianza e prevenzione delle malattie croniche) e, all'interno di questo, sia incrementato il fondo già esistente e finalizzato per l'immunizzazione (oggi 186 milioni di euro) ripartito alle Regioni.

2 Adottare una strategia unitaria e coordinata di interventi integrati di prevenzione primaria e secondaria, attuando i Piani Nazionali della Prevenzione e delle Cronicità, per ridurre il burden delle patologie trasmissibili

e non trasmissibili ad alto impatto come tumori, malattie cardio, cerebro e vascolari, diabete, disturbi neurologici e disordini mentali con interventi multisettoriali sui fattori di rischio ambientali e comportamentali (in primis sedentarietà, fumo e alimentazione scorretta), a partire dalle scuole e dai luoghi di lavoro e potenziare le campagne di screening al fine di promuovere la buona salute sin dalla giovane età e un invecchiamento attivo.

3 Aumentare i tassi di copertura vaccinale fino al raggiungimento degli obiettivi di sanità pubblica, attivando iniziative specifiche per recuperare le vaccinazioni perse a causa della pandemia e contrastare la vaccine hesitancy e la vaccine fatigue a partire da: un incremento dei setting in cui promuovere la vaccinazione, un maggior coinvolgimento

della medicina generale, delle farmacie e degli specialisti all'interno degli ospedali, la realizzazione di un'anagrafe vaccinale nazionale, il potenziamento della formazione della classe medica in vaccinologia e l'investimento in campagne di comunicazione multicanali mirate in funzione dei singoli target da raggiungere.

4 Implementare iniziative di antimicrobial e diagnostic stewardship per dare un forte impulso alla lotta all'antimicrobico resistenza e all'aumento delle infezioni correlate all'assistenza promuovendo, oltre all'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, anche gli interventi di immunizzazione, la diagnostica rapida a livello ospedaliero e territoriale e la ricerca e l'accesso ai nuovi antibiotici, anche attraverso una strategia di incentivi push e pull.

Accelerare l'evoluzione e il rafforzamento del Ssn per dare risposte concrete alle sfide di salute:

5 Accelerare l'attuazione dei Piani (risorse e progetti) già in atto o programmati dal Pnrr e dai Fondi Europei per rafforzare il sistema della ricerca e dell'assistenza e permettere una migliore collaborazione a livello nazionale e con le Regioni nella gestione dei percorsi di prevenzione (in-

clusa quella vaccinale), diagnosi precoce e cura.

6 Proseguire nel processo di potenziamento del capitale umano del sistema sanitario a livello ospedaliero e territoriale per far fronte ai crescenti bisogni di salute, favorendo la formazione di un adeguato numero di

medici e altro personale sanitario e la formazione continua nel corso della carriera e allineando il livello retributivo a quello dei principali Paesi europei.

7 Proseguire nel processo di trasformazione data-driven della sanità potenziando l'investimento nelle infrastrutture digitali, favorendo la

raccolta e la standardizzazione dei dati da utilizzare ai fini della ricerca e del miglioramento dei percorsi di cura e consentendo l'interoperabilità tra i diversi sistemi informativi esistenti.

8 Definire una nuova governance e modello di finanziamento della spesa farmaceutica pubblica continuando nel breve termine nella riduzione del peso del *payback*, proseguendo con il ribilanciamento delle risorse tra i tetti di spesa utilizzando l'avanzo della spesa convenzionata per diminuire lo sfondamento della spesa per acquisti diretti e utilizzando l'avanzo del Fondo per i Farmaci Innovativi anche per i farmaci con innovatività condizionata; nel medio termine, prevedere il superamento del meccanismo del *payback* per finanziare adeguatamente l'arrivo sul mercato di nuovi farmaci e vaccini altamente innovativi; la rideterminazione del valore dei tetti di spesa sulla base delle inno-

vazioni nel campo farmaceutico e del relativo fabbisogno assistenziale.

9 Ridefinire la regolamentazione della spesa farmaceutica e dei dispositivi medici introducendo meccanismi di flessibilità nel modello di valutazione dell'innovazione per superare il concetto di prezzo di un singolo farmaco/tecnologia per adottare un approccio value based, in grado di considerare gli impatti sulla ricerca scientifica, sulla qualità di vita, sui percorsi e i setting assistenziali e sui costi economici e sociali. Congiuntamente, avviare un piano di monitoraggio delle performance del farmaco/tecnologia nella pratica clinica, sfruttando le potenzialità della Real World Evidence, per migliorare l'allocazione delle risorse e rivalutare in maniera continuativa il rapporto beneficio/rischio.

10 Attuare il potenziamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco e il completamento della sua riforma at-

traverso la revisione dei meccanismi di prezzo e rimborso (anche alla luce del Joint Clinical Assessment del Regolamento Europeo HTA), adottando logiche di value-based pricing, l'accelerazione dei tempi complessivi di accesso all'innovazione su tutto il territorio nazionale, la formalizzazione delle modalità di dialogo diretto fra AIFA e Aziende nel processo negoziale e nel processo di Horizon Scanning, la definizione di meccanismi di accesso precoce ai farmaci innovativi e l'immediata operatività in tutte le Regioni delle determinazioni AIFA senza ulteriori processi per l'accesso regionale.

11 Attuare una semplificazione normativa per i trial clinici al fine di rendere l'Italia più competitiva nel panorama internazionale in tema di tempi di approvazione, facilità di arruolamento dei pazienti e decentrazionati clinical trial e istituire la figura del data manager.

Aumentare gli investimenti nell'ambito della salute, driver di crescita socio-economica del Paese:

12 Continuare ad aumentare le risorse pubbliche da destinare alla sanità per avvicinarsi ai livelli degli altri principali Paesi europei e rivedere la struttura della spesa sanitaria pubblica complessiva (inclusa quella delle terapie e delle tecnologie), anche alla luce degli impatti molto positivi che la buona salute dei cittadini ha sulle altre voci di spesa del Bilancio pubblico.

13 Farsi promotore, all'interno del dibattito europeo sul nuovo Patto di Stabilità e Crescita, di una proposta di revisione delle regole di contabilizzazione delle spese sanitarie (a partire dalla prevenzione) che dovrebbero essere considerate come investimenti (spesa in conto capitale) e non come spesa corrente, alla stregua di quanto avviene per le spese della Difesa e del Green Deal.

14 Implementare modelli sperimentali di finanziamento a ca-

attere pubblico-privato, come gli Health Impact Bond, per consentire la diffusione di soluzioni innovative sia nella gestione delle cronicità sia nella definizione di programmi di promozione di stili di vita corretti per prevenire le principali patologie ad alto impatto per il sistema.

15 Definire una strategia italiana e un Piano Nazionale delle Life Sciences per attrarre nuovi investimenti in ricerca e produzione e sviluppare i talenti, a sostegno della crescita economica del Paese e della sostenibilità del SSN e del sistema di welfare, facendo leva sulla filiera industriale, caratterizzata dai più elevati tassi di innovazione e produttività. Avviare inoltre la definizione di una cornice normativa unica per i partenariati pubblico-privati e di un framework regolatorio con incentivi stabili (a partire dagli accordi per l'innovazione e dal cre-

dito di imposta) per chi investe in R&S e/o in produzione con una contestuale semplificazione delle procedure per la partecipazione ai bandi pubblici.

La XVIII Edizione del percorso Meridiano Sanità è stata realizzata con il contributo non condizionante di bioMérieux, GSK, MSD, Pfizer e Sanofi e con il supporto non condizionante di TEVA.



AGGIORNAMENTI



■ AMBIENTE

Come la plastica può alterare il microambiente osseo

■ CARDIOLOGIA

Ridurre la Pas <120 mmHg è la strategia vincente

■ DIABETOLOGIA

I segnali che anticipano la diagnosi di diabete di tipo 2

■ FARMACI

Intolleranza alle statine: come aggirare il problema

■ PNEUMOLOGIA

Asma e terapie biologiche: quanto le conosce il Mmg?

■ RICERCA

Per la cura di sarcomi e melanoma spazio alle nanotecnologie

■ AMBIENTE

Come la plastica può alterare il microambiente osseo

La plastica, quando è di dimensioni ultrapiccole, è in grado di entrare nelle cellule ossee e interagirvi direttamente, andandone a modificare le normali attività. È la conclusione a cui è giunto uno studio interdisciplinare dell'Università di Milano pubblicato su Science Direct - Journal of Hazardous Materials.

È noto a tutti ormai che la gestione errata dei rifiuti di plastica ne ha determinato un accumulo massivo nell'ambiente. Da questa, a seguito della degradazione e della frammentazione dovute a processi chimici, fisici e biologici, si originano micro e nanoplastiche, misurate rispettivamente in micrometri (ovvero con dimensioni comprese tra 0.1 e 5.000 μm , ovvero 5 mm) e nanometri (le cui dimensioni vanno da 0.001 a 0.1 μm , cioè da 1 a 100 nanometri).

Le nanoplastiche, ad oggi, rappresentano una delle più recenti categorie di **contaminanti emergenti**, la cui distribuzione in ambiente e gli effetti sugli esseri viventi sono largamente sconosciuti. "A oggi esistono pochi studi inerenti agli effetti indotti dall'esposizione alle nanoplastiche su modelli ecotossicologici e ancora meno studi sull'uomo", spiega Lavinia Casati, ultimo autore e corresponding author della ricerca. "Proprio da que-

sto nasce la nostra ricerca, che ci ha permesso di descrivere l'azione di questi contaminanti sull'osso, usando un modello in vitro che potesse fornirci una visione ad ampio spettro".

► Lo studio

Per poter scattare la fotografia del microambiente osseo, gli scienziati si sono serviti delle tre principali tipologie cellulari coinvolte nel mantenimento della massa ossea, ovvero i precursori degli osteoblasti, gli osteociti e i precursori degli osteoclasti. Utilizzando tecniche di colture cellulari, hanno esposto queste cellule a nanoplastiche fluorescenti di dimensioni pari a 50 nanometri, verificando l'effettivo ingresso di queste nella cellula e la loro localizzazione, attraverso tecniche di imaging e citofluorimetria. Ciò che emerso è che le nanoplastiche sono in grado di entrare nelle cellule in modo che sia attivo che passivo, e vanno a localizzarsi a livello citoplasmatico.

Sono stati poi valutati gli aspetti tossicologici, mediante saggi enzimatici e colorimetrici e parametri funzionali. I risultati hanno mostrato che le nanoplastiche riducono la vitalità delle cellule, ne aumentano la morte e inducono la formazione di radicali liberi. A livello funzionale, inoltre, le nanoplastiche altera-

no la capacità migratoria degli osteoblasti e potenziano il riassorbimento indotto dagli osteoclasti. Per descrivere al meglio anche l'effetto delle nanoplastiche a livello molecolare, infine, è stato analizzato l'impatto sull'espressione di geni coinvolti nel mantenimento della massa ossea: il team di ricerca ha trovato un coinvolgimento di geni relativi all'innescamento di processi infiammatori nei precursori degli osteoblasti e negli osteociti e un'induzione dei geni coinvolti nei processi differenziativi degli osteoclasti.

"Anche se saranno necessari ulteriori studi per delineare al meglio la complessa interrelazione tra nanoplastiche e rimodellamento osseo a livello della salute umana, questo studio ci permette di iniziare ad esplorare nuovi orizzonti inerenti ai contaminanti ambientali e al loro impatto sull'uomo", conclude Lavinia Casati.

L.T.

• *Giannandrea D, et al. Nanoplastic impact on bone microenvironment: A snapshot from murine bone cells. J Hazard Mater 2023; 462: 132717.*



■ CARDIOLOGIA

Ridurre la Pas <120 mmHg è la strategia vincente

In uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, durato 3 anni, il trattamento intensivo con farmaci antipertensivi con l'obiettivo di portare la Pas a valori al di sotto dei 120 mmHg ha ridotto del 12% gli eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus, morte cardiovascolare, rivascolarizzazione o ospedalizzazione o visita al pronto soccorso per patologie cardiache) nei soggetti ad alto rischio rispetto al trattamento standard con un target di Pas inferiore a 140 mmHg. Gli effetti erano coerenti indipendentemente dalla presenza o meno di diabete dei partecipanti (tipo 1, tipo 2) o dalla storia di ictus. I dati scientifici sono stati presentati durante il congresso dell'American Heart Association 2023.

I partecipanti allo studio ESPRIT sono stati randomizzati a ricevere un trattamento intensivo (con associazioni di diverse classi di farmaci e dosi più elevate) o standard. La sicurezza è stata valutata tra i gruppi di trattamento confrontando gli eventi avversi gravi tra i partecipanti.

Dopo due anni, rispetto al trattamento standard, la strategia di trattamento intensivo ha prevenuto:

- il 12% degli infarti, ictus, procedure di rivascolarizzazione, morte per cause cardiovascolari e ricoveri o visite al pronto soccorso per in-

sufficienza cardiaca;

- il 39% dei decessi per cause cardiovascolari;
- il 21% dei decessi per qualsiasi causa;
- non è stata riscontrata alcuna differenza significativa negli eventi avversi gravi quali ipotensione, anomalie elettrolitiche, cadute con conseguenti lesioni, lesioni renali acute o insufficienza renale.

La sincope, o svenimento, è stato uno degli eventi avversi gravi utilizzati per valutare la sicurezza. La sincope si è verificata con un tasso dello 0.4% all'anno nel gruppo intensivo e dello 0.1% nel gruppo standard. Ciò significa che per ogni 1.000 pazienti che ricevono il trattamento intensivo per 3 anni, 3 pazienti sperimenterebbero un evento avverso grave di sincope, mentre 14 eventi vascolari maggiori e 8 decessi verrebbero ulteriormente prevenuti.

"Questi risultati, commenta Jing Li, direttore del Dipartimento di Medicina Preventiva del National Center for Cardiovascular Diseases in Beijing, China, forniscono la prova che il trattamento intensivo dell'ipertensione focalizzato sul raggiungimento di una pressione arteriosa sistolica inferiore a 120 mmHg è vantaggioso e sicuro per l'iperteso con fattori di rischio cardiovascolare aumentati. L'imple-

mentazione di questa strategia di trattamento intensivo per gli adulti ad alto rischio ha il potenziale per salvare più vite umane e ridurre il peso delle malattie cardiache sulla salute pubblica in tutto il mondo".

► Dettagli e background dello studio

- Lo studio ESPRIT ha coinvolto 11.255 adulti, con una Pas basale 130-180 mmHg e una malattia CV accertata o almeno due fattori di rischio principali;
- i partecipanti avevano un'età media di 64.6 anni; il 41.3% erano donne e il 58.7% uomini;
- circa il 27% dei partecipanti allo studio aveva una storia di ictus, circa il 29% aveva una precedente malattia coronarica e circa il 39% aveva il diabete, di tipo 1 o di tipo 2.
- l'esito primario dello studio era un esito composito di attacco cardiaco, rivascolarizzazione coronarica o non coronarica, ospedalizzazione/visita al pronto soccorso per insufficienza cardiaca, ictus o morte CV. Gli esiti secondari includevano esiti CV, esiti renali ed esiti cognitivi.

• *Jing Li; Jiamin Liu; the ESPRIT Collaborative Group, Fuwai Hospital, Beijing, China. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering Treatment in Reducing Risk of Cardiovascular Events (abstractsonline.com).*



■ DIABETOLOGIA

I segnali che anticipano la diagnosi di diabete di tipo 2

Una nuova ricerca presentata all'incontro annuale dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD), svoltosi ad Amburgo, ha rivelato un marcato aumento di diverse condizioni comuni negli anni precedenti e immediatamente precedenti il diabete di tipo 2, suggerendo che in alcuni pazienti potrebbe essere possibile una diagnosi notevolmente più precoce. Contestualmente lo studio è stato pubblicato su *Diabetes Therapy*.

"Queste nuove informazioni sull'insorgenza e sulla progressione naturale del diabete di tipo 2 suggeriscono una fase precoce dell'attività della malattia correlata all'infiammazione molto prima che venga fatta qualsiasi diagnosi clinica di diabete di tipo 2", afferma l'autore senior Dr. Adrian Heald dell'Università di Manchester, Regno Unito.

"Questi risultati suggeriscono così la possibilità che il diabete di tipo 2 venga diagnosticato prima e speriamo che una traiettoria clinica possa diventare uno strumento predittivo per le persone a rischio di malattia".

Il diabete di tipo 2 è comunemente associato a una crescente complessità di molteplici malattie e trattamenti correlati. Sebbene siano stati compiuti alcuni progressi nell'identificazione dei fattori di ri-

schio genetici e non genetici per il diabete di tipo 2, la comprensione della storia clinica a lungo termine degli individui prima e dopo la diagnosi può fornire ulteriori informazioni sulle sue cause e sulla complessa traiettoria di molteplici condizioni di salute.

I ricercatori hanno analizzato i dati longitudinali dello studio Diabetes Alliance for Research in England (DARE) per esaminare l'accumulo delle condizioni cliniche più comuni con e senza tipo 2 diabete abbinati per età e sesso. I dati su 1.196 individui a cui è stato infine diagnosticato il diabete di tipo 2 e 736 senza diabete sono stati analizzati per un periodo fino a 50 anni (25 anni prima della diagnosi e 25 anni dopo la diagnosi).

L'analisi ha rivelato che per gli individui con diagnosi di diabete di tipo 2, una serie di condizioni comuni aumentava costantemente negli anni precedenti la diagnosi, in particolare: ipertensione arteriosa, infezioni del tratto respiratorio, patologie cardiache (ad esempio, insufficienza cardiaca, infarto, angina, angioplastica coronarica, bypass coronarico), asma e infezioni agli occhi, al naso e alla gola (ad es. faringite, sinusite e congiuntivite).

Inoltre, i ricercatori hanno scoperto che immediatamente prima del-

la diagnosi di diabete di tipo 2, più di un individuo su tre presentava ipertensione arteriosa e infezione del tratto respiratorio, mentre circa uno su cinque aveva una patologia cardiaca o un'infezione agli occhi, al naso e alla gola e uno su dieci aveva sviluppato asma.

La traiettoria corrispondente nel tempo è stata molto meno drammatica nei soggetti senza diabete di tipo 2, con meno di un individuo su 20 a cui è stata diagnosticata una di queste condizioni, a parte le infezioni del tratto respiratorio che sono state riscontrate in circa uno su dieci soggetti.

Dopo una diagnosi di diabete di tipo 2, la percentuale di individui che soffrono di pressione alta, Bpco, retinopatia e infezioni è aumentata rapidamente per circa 15 anni prima di stabilizzarsi. Allo stesso modo, sia le patologie cardiache che l'asma hanno continuato ad aumentare nei soggetti con diagnosi di diabete di tipo 2.

"Questo studio dimostra che l'infiammazione subacuta che si manifesta con l'insorgenza di ipertensione, asma o un'infezione acuta, indipendentemente dal fatto che sia causata dal genoma, dalla demografia o da comorbidità, può fungere da precursore per la successiva insorgenza del diabete di tipo 2" afferma l'autore.

- Heald A, et al. *A Longitudinal Clinical Trajectory Analysis Examining the Accumulation of Co-morbidity in People with Type 2 Diabetes (T2D) Compared with Non-T2D Individuals. Diabetes Ther (2023) 14:1903-1913. s13300-023-01463-9 (1).pdf*

■ FARMACI

Intolleranza alle statine: come aggirare il problema

Di recente è stato pubblicato un editoriale sul *Journal of the American College of Cardiology* dove, tra le altre cose, l'autore scrive che "la questione dell'intolleranza alle statine merita ulteriori approfondimenti, perché mina lo standard di cura per un numero molto elevato di pazienti in tutto il mondo e li lascia vulnerabili agli eventi correlati alle patologie cardiovascolari".

Per i pazienti che non possono o non vogliono assumere una statina per ridurre il rischio cardiovascolare, uno shift da una molecola a un'altra potrebbe aggirare l'ostacolo degli effetti collaterali o delle interazioni farmacologiche; è anche possibile valutare il dosaggio intermittente o il dosaggio molto basso. O ancora l'utilizzo di regimi alternativi come il dosaggio a giorni alterni o la proposta di associare una molecola di una differente classe farmacologica.

Una strategia che può funzionare molto bene è quella che prevede una dose bassa di statina (per esempio 5 mg di rosuvastatina) cui associare ezetimibe: così facendo si ottiene una riduzione di C-Ldl equivalente a quella determinata da una posologia di 40 mg di rosuvastatina. Il medico deve considerare il livello di rischio del suo paziente al momento di decidere un regime di riduzione del C-Ldl. In caso di rischio

molto elevato è indubbio che ci si debba orientare verso terapie efficaci e aggressive mentre nella prevenzione primaria ci si può concedere un po' più di tempo. Inoltre prendere atto dei sintomi riferiti da un paziente può anche contribuire notevolmente a creare fiducia e portare ad accettare il cambio di molecola o di posologia. Per il paziente i sintomi sono reali ma talvolta ha la sensazione di essere stato respinto da altri medici mentre ciò che cerca e che desidera sentire è una convalida dei suoi sintomi. Una terapia diversa dalle statine può essere necessaria per i pazienti che non riescono a raggiungere gli obiettivi terapeutici con lo stile di vita e la statina alla dose massima tollerata.

Nello studio CLEAR Outcomes, l'acido bempedoico, che ha abbassato significativamente il C-Ldl rispetto al placebo, ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (morte CV, IM non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione coronarica) del 13% rispetto al placebo, compreso un rischio inferiore del 23% per IM, tra gli adulti con una storia di CVD o ad alto rischio e ritenuti intolleranti alle statine. Anche gli inibitori del PCSK9 sono molto efficaci e ben tollerati e tendono a non indurre eventi avversi di tipo statinico.

Un'alternativa potrebbe essere in-

clisiran, un inibitore del PCSK9, i cui dati a lungo termine provenienti dallo studio ORION-3 hanno dimostrato che, negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o un rischio equivalente, le somministrazioni di inclisiran due volte all'anno sono state associate a una riduzione del 44% del C-Ldl sostenuta per 4 anni, senza che siano emersi problemi di sicurezza. Si tratta di un approccio davvero interessante e che potrebbe acquisire ulteriore popolarità nei prossimi anni.

I medici concordano sul fatto che il messaggio generale è mantenere i livelli di C-Ldl non solo il più bassi possibile ma anche il più precocemente possibile. Per questi pazienti i medici devono trovare un attento equilibrio, tra un regime terapeutico efficace, ma senza aspettare troppo a lungo per ridurre il C-Ldl in modo significativo. Questo approccio potrebbe significare un follow-up più intenso per alcuni pazienti, provando più statine o terapie alternative e soprattutto evitando perdite di tempo. Il tempo è infatti un fattore cruciale, soprattutto di fronte a pazienti con rischio elevato o molto elevato che non si possono permettere un trattamento inadeguato (o peggio ancora nessun trattamento) per mesi quando l'obiettivo da non dimenticare è quello di ridurre i parametri il più rapidamente possibile e mantenerli tali il più a lungo possibile.

- Cheeley MK, et al. *J Clin Lipidol* 2022; doi:10.1016/j.jacl.2022.05.068.
- Nissen SE, et al. *N Engl J Med* 2023; doi:10.1056/NEJMoa2215024.
- Ray KK, et al. *Lancet* 2023; doi:10.1016/S0140-6736(22)00353-9.
- Toth PP. *J Am Coll Cardiol*. 2021; doi:10.1016/j.jacc.2021.07.025.

■ PNEUMOLOGIA

Asma e terapie biologiche: quanto le conosce il Mmg?

Molti medici di famiglia non hanno familiarità con le opzioni terapeutiche biologiche per l'asma non controllato, e ciò ha influito sulla velocità con cui indirizzavano i pazienti a uno specialista dell'asma, come ha dimostrato una recente indagine. Dei Medici di medicina generale intervistati, il 42% ha riferito di non avere familiarità con i farmaci biologici, mentre il 45% ha affermato di avere abbastanza familiarità e per il 12% sono molto familiari, ha affermato Bijalben R. Patel del Morsani College of Medicine dell'Università della Florida del Sud a Tampa, durante l'incontro annuale dell'American College of Allergy, Asthma & Immunology. Questa mancanza di familiarità si estende anche alla conoscenza dei requisiti dei test di laboratorio, con l'82% dei medici di base che non richiedono esami di laboratorio per i pazienti asmatici e il 90% che non utilizza la conta assoluta degli eosinofili come misura della gestione e del trattamento dell'asma.

In un comunicato stampa, il coautore Juan Carlos Cardet, del Morsani College of Medicine dell'Università della Florida del Sud, ha affermato che "i risultati dell'indagine evidenziano la necessità di migliorare la comunicazione tra i medici di medicina generale e gli specialisti anche per quanto riguarda

l'uso di farmaci biologici".

Aggiungendo che "i farmaci biologici sono diventati uno strumento importante nel trattamento dell'asma e di altre malattie allergiche come la dermatite atopica, la rinosinusite cronica con polipi nasali e l'esofagite eosinofila, e possono prevenire il verificarsi di effetti sostanziali negativi nei pazienti che ne hanno diritto".

In particolare, il 77% dei medici di base intervistati ha riferito di aver indirizzato un paziente a uno specialista dell'asma solo dopo che il paziente aveva manifestato due o più riacutizzazioni asmatiche all'anno (47% dopo due riacutizzazioni, 30% dopo tre o più riacutizzazioni), mentre il 15% ha indirizzato i pazienti dopo una riacutizzazione nell'ultimo anno e l'8% prima di qualsiasi riacutizzazione.

La maggior parte dei Mmg attende fino a due o più riacutizzazioni, e a quel punto il paziente viene classificato come affetto da asma refrattario non controllato o asma incline alle riacutizzazioni.

Gli autori spiegano che il loro motivo di preoccupazione risiede nel fatto che questi pazienti probabilmente continueranno a ricevere corticosteroidi orali e avranno effetti collaterali. Migliorare la comunicazione tra specialisti e Mmg porterà a una maggior conoscenza

del problema asma e delle possibilità terapeutiche con una positiva ricaduta sul paziente che potrà beneficiare più rapidamente di trattamenti efficaci e privi degli eventi avversi degli steroidi.

All'indagine hanno partecipato 85 medici di famiglia che hanno risposto a un sondaggio via e-mail. Patel ha osservato che alcuni trattamenti biologici sono relativamente nuovi nelle loro indicazioni, il che potrebbe essere una ragione che spiegherebbe parte della scarsa familiarità segnalata dai medici di base.

"La maggior parte dei pazienti con asma è gestita nel setting della MG e non da uno specialista dell'asma; si tratta di un elemento importante perché, di routine, sono gli specialisti che vengono aggiornati più frequentemente sui progressi nel trattamento dell'asma, compresa la terapia biologica, che ha dimostrato di ridurre i tassi di riacutizzazione". Da qui la necessità di una maggiore cura nel fornire informazioni aggiornate sulle innovazioni terapeutiche che si rendono disponibili nella gestione dell'asma.

• Patel BR, et al. Primary care physician referral patterns and awareness of biologic therapy for uncontrolled asthma. ACAAI 2023.



■ RICERCA

Per la cura di sarcomi e melanoma spazio alle nanotecnologie

Nanotecnologie per la cura dei sarcomi dei tessuti molli e del melanoma: è il terreno che batterà il progetto PEGASO, coordinato dall'IRST "Dino Amadori" IRCCS di Meldola (FC) e realizzato grazie a un finanziamento del Ministero della Salute.

PEGASO (Nanotechnology-based Platforms for the improvement of therapeutic strategies in soft tissue sarcoma and melanoma lesions), che si concluderà nel 2026, ha due obiettivi indipendenti: definire nuovi standard di cura in queste due neoplasie utilizzando un nanofarmaco che nei test di laboratorio ha già dimostrato benefici nel carcinoma della mammella triplo negativo; attraverso la nanotecnologia, aumentare l'efficacia di un vaccino terapeutico antitumorale.

"La nanotecnologia può superare la barriera del cancro, finora impermeabile ad alcune terapie standard, e rappresenta una strategia molto promettente per veicolare terapie antitumorali direttamente nelle cellule malate con estrema precisione - afferma **Alessandro De Vita**, farmacista ricercatore del Settore di Preclinica e Osteoncologia del Laboratorio di Bioscienze dell'IRST 'Dino Amadori' IRCCS, Principal Investigator di PEGASO affiancato dalla biotecnologa Jenny Bulgarelli - Le nanoparticelle, che funzionano

come droni, sono in grado di attraversare la massa densa che circonda il cancro e di trasportare il farmaco antitumorale in maniera selettiva nelle cellule malate, in concentrazioni maggiori e senza danneggiare i tessuti sani. Siamo di fronte alle più avanzate terapie a bersaglio molecolare. In questo modo, è possibile migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente. Crediamo fermamente che le nanoparticelle utilizzate come piattaforma innovativa per la veicolazione di farmaci antitumorali possano migliorare la specificità e l'efficacia delle cure".

► Un nanofarmaco promettente

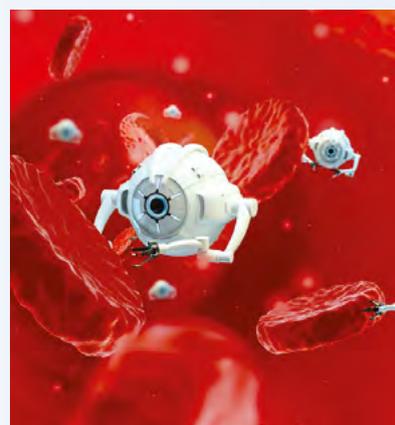
In particolare, lo studio PEGASO mira ad approfondire il meccanismo d'azione di un nanofarmaco, il LIPO-LOX -sviluppato dai ricercatori IRST in dieci anni di studi e che ha già evidenziato, nei test di laboratorio, risultati positivi nel carcinoma mammario triplo negativo- per valutarne il ruolo anche nel trattamento dei sarcomi e dei melanomi con mutazione del gene BRAF. "LIPO-LOX è un liposoma - spiega De Vita - una particella di dimensioni nanometriche ingegnerizzata con un anticorpo monoclonale per colpire specificamente le cellule tumorali. Dal campione chirurgico del paziente vengono isolate le cellule tumorali, per essere coltivate in labo-

ratorio ed esposte al nanofarmaco. Altro obiettivo di PEGASO è utilizzare la piattaforma nanotecnologica come strategia di stimolazione della risposta immunitaria con un vaccino antitumorale. Una delle ipotesi cui vogliamo dare risposta è che abbinare nanofarmaci con vescicole di rilascio dell'Rna tumorale possa rendere più efficace il vaccino ripristinando così il sistema immunitario del paziente aiutandolo a contrastare la malattia".

► Nuove vie di trattamento

"Siamo orgogliosi di promuovere il Progetto PEGASO - spiega **Giovanni Martinelli**, Direttore Scientifico dell'Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori 'Dino Amadori', IRST IRCCS di Meldola -. Questa iniziativa rientra tra i progetti di Ricerca Finalizzata, nella categoria Giovani Ricercatori, che il Ministero della Salute seleziona tra quelli meritevoli di sostegno economico. È unica e originale, con l'obiettivo ambizioso di aprire nuove vie nel trattamento di patologie come i sarcomi dei tessuti molli, che molto spesso colpiscono i giovani".

L.T.



Sacubitril/valsartan e disfunzione renale nello scompenso cardiaco: dalla teoria alla real life

L'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina con un inibitore della neprilisina, potenziando i sistemi neuro-ormonali di protezione del cuore (sistema dei peptidi natriuretici) e sopprimendo gli effetti negativi dell'iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, rappresenta un cambiamento radicale nella terapia dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica sintomatica a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

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

► Introduzione

L'insufficienza cardiaca rappresenta una causa rilevante di ospedalizzazione ed è una condizione ad alto tasso di invalidità e morte. La terapia standard prevede la somministrazione di diuretici insieme ad un supporto emodinamico con vasodilatatori e farmaci inotropi. L'associazione sacubitril/valsartan (ARNI), combinazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina con un inibitore della neprilisina, potenziando i sistemi neuro-ormonali di protezione del cuore (sistema dei peptidi natriuretici) e sopprimendo, al contempo, gli effetti negativi provocati dall'iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, rappresenta un cambiamento radicale nella terapia dei pazienti con in-

sufficienza cardiaca cronica sintomatica a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).

► Aspetti di fisiopatologia

Tra i diversi e complessi meccanismi fisiopatologici che portano allo sviluppo dello scompenso cardiaco, la disregolazione dei sistemi neuro-ormonali endogeni, in particolare del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico (SNS), svolge un ruolo di fondamentale importanza. Sebbene nelle prime fasi dello scompenso cardiaco l'attivazione del RAAS e del SNS possa avere effetti emodinamici compensatori, successivamente la disregolazione di questi sistemi partecipa ad un deleterio circolo vizioso responsabile della progressione della patologia. La disregolazione del RAAS e del SNS contribuisce infatti alla vasocostrizione, all'aumento dei valori di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca, alla ritenzione di sodio e acqua, allo sviluppo di fibrosi e ipertrofia che conducono all'instaurarsi di sfavorevoli condizioni di

precarico e postcarico a livello delle camere cardiache, portando allo sviluppo di disfunzione sistolica e diastolica e alla progressione dello scompenso cardiaco. Sulla base di queste considerazioni fisiopatologiche, a partire dalla fine degli anni '80 il trattamento dello scompenso cardiaco, in particolare a frazione di eiezione ridotta (<35-40%), è stato fondato sull'impiego di farmaci beta-bloccanti, di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e bloccanti del recettore di tipo 1 (AT1r) dell'angiotensina II (ARB) e di antagonisti del recettore per i mineralcorticoidi (MRA). Queste classi di farmaci hanno infatti mostrato dei benefici significativi sulla riduzione della mortalità per cause cardiovascolari e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Negli anni più recenti è stato testato e validato un nuovo approccio terapeutico basato sull'inibizione contemporanea dell'AT1r e della neprilisina (ARNI), quest'ultima responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici (NPs), dotati di effetti protettivi a li-

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

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

vello cardiovascolare e in particolare di controregolazione nei confronti del RAAS e del SNS. L'azione dei NPs è infatti caratterizzata da un aumento della diuresi e della natriuresi, da vasodilatazione, da riduzione di fibrosi, infiammazione, proliferazione e ipertrofia cellulare, da inibizione del tono simpatico e della produzione di aldosterone e vasopressina. La neprilisi-na è inoltre responsabile della degradazione di altri peptidi vasodilatatori, quali bradichinina, sostanza-P e adrenomedullina. Il prototipo della nuova classe farmacologica degli ARNI è rappresentato dal sacubitril/valsartan, nato dalla combinazione dell'inibitore della neprilisi-na sacubitril e dell'ARB valsartan.

► Discussione

Sebbene il peggioramento della funzionalità renale sia un forte indicatore prognostico negativo nello scompenso cardiaco, molte terapie nate per il trattamento di quest'ultimo (come gli inibitori del sistema renina-angiotensina, gli antialdosteronici fino ad arrivare alle ultimissime glicozine) possono portare ad un declino, almeno nelle fasi iniziali, del filtrato glomerulare. Anche sacubitril/valsartan non sembra sfuggire a questo fenomeno: i dati combinati dei due più importanti studi sull'argomento (ovvero il PARADIGM per i soggetti con funzione sistolica depressa e il PARAGON per quelli con funzione sistolica preservata), infatti, sebbene documentino una generale nefroprotezione del farmaco a medio-lungo termine oltre che alla ben nota riduzione del rischio di morte cardiovascolare o ricoveri per scompenso nei soggetti con disfunzione sistolica, sembrano altresì evidenziare un peggioramento del filtrato glomerulare nelle fasi precoci in una percentuale variabile tra il 15% e il 20% dei casi. Le ipotesi più accreditate sulla gene-

si di questo fenomeno includono alterazioni dell'emodinamica intraglomerulare e meccanismi di feedback tubulo-glomerulare piuttosto che un danno renale intrinseco.

In ogni caso, esistono pochi dati in letteratura sul reale valore prognostico di questo precoce declino della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia con sacubitril/valsartan. A tal proposito è stata recentemente pubblicata sulla prestigiosa rivista *Journal of the American College of Cardiology* un'analisi post-hoc dei due trial randomizzati PARADIGM e PARAGON.

Questa analisi post-hoc chiarisce in modo convincente che il declino del filtrato glomerulare nel periodo di transizione tra inibitori del sistema renina-angiotensina e sacubitril/valsartan è stato variabile ma generalmente modesto e rientrato almeno parzialmente nella maggior parte dei pazienti. Inoltre, questo peggioramento, laddove si fosse verificato, non solo non è stato associato ad outcome negativi ma non ha pregiudicato i benefici generati dal trattamento. La maggior parte dei pazienti, infatti, ha avuto soltanto un piccolo cambiamento del filtrato glomerulare dopo l'iniziale esposizione a sacubitril/valsartan e il recupero almeno parziale è stato abbastanza rapido (entro poche settimane) nella maggior parte dei pazienti. Presi insieme questi dati non supportano la sospensione di sacubitril/valsartan o impediscono la sua titolazione in soggetti che manifestino un precoce ma modesto peggioramento della funzionalità renale. Il meccanismo che determina questo iniziale declino del filtrato glomerulare non è chiaro, tuttavia, tra le ipotesi non è da escludere l'effetto ipotensivo e di conseguenza quello sulla pressione di filtrazione glomerulare. Questo potrebbe in parte spiegare anche la

maggior frequenza del peggioramento della funzionalità renale nei soggetti con sintomi più gravi di scompenso cardiaco all'analisi multivariata: in questi soggetti, infatti, con disfunzione sistolica severa potrebbe essere presente una ridotta riserva renale causata dalla ridotta filtrazione renale e una conseguente alterata funzione tubulare e della barriera glomerulare. In ogni caso, comunque, la modesta e precoce riduzione del filtrato glomerulare dopo la transizione a sacubitril/valsartan non è associata ad una prognosi peggiore (similmente a quanto accade negli studi sulle glicozine), e gli effetti benefici di sacubitril/valsartan sono inoltre presenti indipendentemente dalla presenza o meno di questa.

Lo studio PARADIGM-HF ha dunque dimostrato che l'uso della associazione sacubitril-valsartan è associato ad un rischio più basso di morte da cause cardiovascolari e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al trattamento con enalapril. Lo studio PIONER-HF, studio clinico prospettico, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, è stato disegnato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia dell'inizio in ambito ospedaliero di sacubitril/valsartan rispetto all'enalapril nei pazienti con HFrEF stabili emodinamicamente, ricoverati per scompenso acuto. Il trial ha dimostrato che l'associazione di sacubitril e valsartan, oltre che nello scompenso cardiaco cronico in pazienti ambulatoriali, si è dimostrata superiore all'enalapril anche nei pazienti acuti ricoverati in ospedale testimoniato dalla riduzione dei livelli di frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP), biomarcatore utilizzato per determinare gravità e prognosi dello scompenso cardiaco. Come è noto, i livelli di NT-proBNP aumenta-

no quando le cellule del muscolo cardiaco sono sottoposte a stress (come l'allungamento), condizione che si verifica nello scompenso cardiaco e la riduzione dei livelli di NT-proBNP si associa ad un minor rischio di esiti clinici negativi. Il trial ha dimostrato, insieme al PARADIGM-HF, il superiore vantaggio di sacubitril/valsartan rispetto all'ACE-inibitore sulla mortalità cardiovascolare e sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale. Questi risultati vanno ad aggiungersi a quanto già dimostrato nello studio TRANSITION che aveva esplorato l'inizio di sacubitril/valsartan, sia in regime di ricovero che in post-dimissione, in pazienti con un episodio di scompenso cardiaco acuto. In conclusione, lo studio PIONEER-HF ha dimostrato che, in ambito ospedaliero, sacubitril/valsartan può essere iniziato in modo sicuro in pazienti con scompenso cardiaco, stabili emodinamicamente, con un profilo di tollerabilità paragonabile all'enalapril. Va inoltre sottolineato che i pazienti affetti da malattia renale cronica (MRC) presentano una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari (acuti e cronici) che, a loro volta, comportano un rischio aumentato

di progressione verso la malattia renale cronica terminale. L'inibizione della neprililina, oltre ad offrire un nuovo target terapeutico nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, potrebbero rappresentare una strategia di potenziale miglioramento negli outcomes, sia cardio-vascolari che renali, dei pazienti affetti da MRC. L'inibizione della neprililina, favorendo una maggiore biodisponibilità dei peptidi natriuretici atriali, determina un incremento della diuresi e della natriuresi, oltre ad esercitare un'azione di inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'inibizione del RAAS, a sua volta, genera una serie di controregolazioni in grado di bilanciarne gli effetti sfavorevoli in corso di MRC e di insufficienza cardiaca (IC).

► Conclusioni

Sacubitril/valsartan, inibitore della neprililina e bloccante del recettore dell'angiotensina (ARNI), si è negli ultimi anni affermato come componente cardine della terapia farmacologica del paziente con insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta, riducendone il tasso di ospedalizzazione per scompenso e migliorandone la sopravvivenza e i sintomi. I suoi effetti sulla capacità funzionale del

paziente non-HFrEF, ovvero con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro maggiore del 40%, devono ancora essere stabiliti.

Sacubitril/valsartan, inibendo la neprililina, riduce la degradazione di numerosi peptidi vasoattivi endogeni, incluso il BNP, con indubbi benefici emodinamici. La riduzione della sintesi dei peptidi natriuretici comporta una diminuzione della concentrazione plasmatica di NT-proBNP. Questo, pertanto, non essendo un substrato diretto della neprililina, resta un buon marcatore della gravità dello scompenso nei pazienti in trattamento con ARNI.

Come dimostrato dallo studio PARAGON-HF, sacubitril/valsartan riduce i valori di NT-proBNP in uomini e donne nell'ambito dell'intero spettro dell'insufficienza cardiaca, sia essa a frazione d'eiezione ridotta sia essa a frazione d'eiezione conservata. A tale proposito è fondamentale ricordare come elevati livelli basali di NT-proBNP correlano con un maggior rischio di eventi cardiovascolari; al contrario i pazienti nei quali si documenta una maggiore riduzione dell'NT-proBNP in corso di terapia sono quelli in cui si osserva un miglioramento prognostico significativo.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Brandimarte F, Vaduganathan M et al. Prognostic implications of renal dysfunction in patients hospitalized with heart failure: data from the last decade of clinical investigations. *Heart Fail Rev.* 2013;18:167-76.
- Chatur S, Claggett BL et al. Variation in renal function following transition to sacubitril/valsartan in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81:1443-55.
- Cunningham JW, Vaduganathan M et al. Effects of sacubitril/valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure with preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 2020, Vol. 8.
- De Luca P. "Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica". Società Editrice Universo. 2021; 81-87.
- McMurray JJ, Packer M et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371: 993-1004.
- Solomon SD, McMurray JJV et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-1620.
- Velazquez E et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure for the PIONEER-HF Investigators. *New Engl J Med* 2019; 380: 539-548.
- Wachter R et al TRANSITION Study Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction after hemodynamic stabilization: primary results of the TRANSITION study. *Eur Heart J* 2018;39 (Suppl 1):564.
- Wachter R, Shah SJ et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of PARALLAX trial. *ESC Heart Failure*, 2020, Vols. 7: 856-864.

Noduli tiroidei: dobbiamo imparare a classificarli “meglio”

Oggi si è chiamati a ripensare alle tradizionali strategie di approccio al paziente con nodulo tiroideo, con una maggiore attenzione ai temi dell’appropriatezza e del corretto utilizzo delle risorse

Andrea Frasoldati

Direttore SC Endocrinologia - Arcispedale S.Maria Nuova, Azienda USL Reggio Emilia IRCCS

► Il nodulo tiroideo: definizione e problemi

La definizione oggi più accreditata di nodulo tiroideo è quella di una lesione percepita ad uno studio di imaging (in genere un’ecografia) come distinta dal tessuto ghiandolare adiacente. In altri termini, non più una definizione su base “clinica”, come avveniva quando era il medico, o il paziente stesso, a rilevare il nodulo come una tumefazione o una masserella palpabile e/o visibile localizzata nella regione cervicale. Ciò che oggi definiamo nodulo tiroideo corrisponde nella maggior parte dei casi ad un’area che l’ecografista descrive come più scura (= ipoecogena), più chiara (iperecogena), spesso disomogenea rispetto al tessuto “normale” che la circonda. Il nodulo potrà quindi corrispondere a diverse tipologie di alterazione del parenchima ghiandolare. Potrebbe trattarsi di una raccolta fluida, a contenuto colloidale o prevalentemente ematico (in questo caso l’immagine ecografica è tipicamente anecogena, cioè priva di echi), ad un processo flogistico, ad una lesione iperplastica di significato benigno e che tale resterà nel tempo, oppure, in una esigua minoranza (3-5%) ad una neoplasia. Da queste premesse è facile com-

prendere che in almeno il 35-50% circa dei soggetti adulti che si sottopongono ad una ecografia tiroidea, o più in generale della regione cervicale, spesso per ragioni che nulla hanno a che fare con un problema tiroideo (un esempio tra tutti: l’indagine doppler sulle arterie carotidee) vengono riscontrati uno o più “noduli” di varie dimensioni e caratteristiche strutturali. Ed è qui che cominciano i problemi; perché con il diffondersi su larga scala dell’ecografia, e in minor misura di tutte le altre tecniche di *imaging* condotte anche sul distretto cervicale (TC, RM, e in anni più recenti la PET), la diagnosi del nodulo tiroideo è venuta assumendo dimensioni epidemiche, con due importanti conseguenze. In primis, la crescita esponenziale, correlata alla diffusione della pratica ecografica, dell’incidenza dei tumori tiroidei, in larga parte sostenuta dalla diagnosi di piccoli (diametro <1 cm) carcinomi papillari. Proprio l’*overdiagnosis*, e il conseguente rischio di *overtreatment* dei cosiddetti *microcarcinomi* ha costituito uno degli argomenti manifesto della campagna “*Too much medicine*” lanciata dal British Medical Journal nei primi anni ‘2000. Inoltre, dato non meno importante, la diagnostica e la sorveglianza del nodulo tiroideo hanno via via assorbito una quota cre-

scente di risorse. Infatti, la quasi totalità dei pazienti con patologia nodulare tiroidea di nuovo riscontro, una volta esaurito l’inquadramento diagnostico iniziale (ecografia ed eventuale agoaspirato) si sottoporranno nel tempo a nuovi controlli ecografici che a loro volta potranno esitare in un secondo (od un terzo) accertamento citologico. Circa l’80% delle oltre 39.000 procedure di agoaspirazione tiroidea svolte nel periodo 2000-2015 presso le strutture pubbliche (ospedale e ambulatori territoriali) della provincia di Reggio Emilia è stato eseguito per patologia benigna. Di questi pazienti, oltre il 90% è stato sottoposto nel medesimo arco temporale a ripetuti controlli ecografici, e oltre il 15% ad un secondo agoaspirato. Poiché il numero delle prestazioni ecografiche e degli agoaspirati che un servizio è in grado di erogare nell’unità di tempo non è estensibile in misura illimitata, è facile intuire che per ogni paziente ammesso ad un regolare regime di sorveglianza ecografica, ci sarà un paziente impossibilitato ad accedere alla prima valutazione. Oggi, pertanto, siamo chiamati a ripensare le nostre tradizionali strategie di approccio al paziente con nodulo tiroideo, con una maggiore attenzione ai temi dell’appropriatezza e di un corretto utilizzo delle risorse.

► **Classificazioni ecografiche del rischio di malignità: forse ci siamo**

Numerosi documenti di consenso e linee guida finalizzati al corretto inquadramento diagnostico del nodulo tiroideo sono stati pubblicati nell'ultimo decennio da parte di diverse associazioni scientifiche in ambito nazionale ed internazionale. Elemento centrale di queste pubblicazioni è la formulazione di classificazioni dei noduli tiroidei basate sui caratteri ecografici con l'obiettivo di distinguere lesioni che presentano un diverso rischio di malignità. Ad esempio, la linea guida congiunta elaborata dall'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), dall'American College of Endocrinology (ACE) e dall'Associazione Medici Endocrinologi (AME) individua tre diverse classi di rischio, caratterizzate da una probabilità di malignità rispettivamente bassa (<1%), intermedia (5-15%) ed elevata (50-90%). Secondo questa classificazione, la presenza di un solo carattere ecografico sospetto determina l'inseri-

mento del nodulo nella categoria a rischio elevato, laddove i noduli colloidocistici e i cosiddetti noduli *spongiosi* sono da considerarsi a rischio "estremamente ridotto". Come è intuibile, la categoria a rischio intermedio comprenderà un ampio gruppo di lesioni ad ecostruttura solida o prevalentemente solida, cui corrisponde un altrettanto ampio range di rischio. Simile, anche se articolata in cinque diverse categorie, è la classificazione dell'American Thyroid Association (ATA). Essa comprende due classi di lesioni rispettivamente definite "benigne" o a bassissimo grado di sospetto (rischio di malignità rispettivamente <1% e <3%), nel loro insieme di fatto corrispondenti alla categoria a basso rischio della classificazione AACE-ACE-AME; due classi di lesioni a rischio basso (5-10%) o intermedio (10-20%) di malignità, e una classe a rischio elevato (>70-90%) di malignità. La classificazione pubblicata nel 2018 dall'European Thyroid Association (ETA) è denominata EU-TIRADS dall'acronimo di matrice radiologica *Thyroid Imaging Reporting and Data System*.

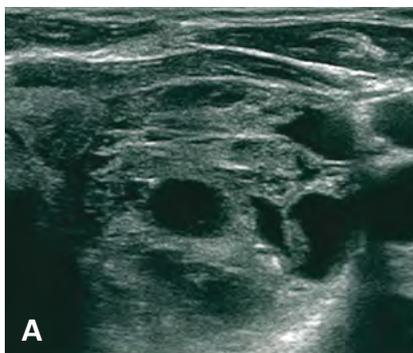
In questa classificazione, attualmente la più diffusa nel nostro continente, le classi sono di fatto 4: EU-TIRADS 2 (benignità), EU-TIRADS 3 (basso rischio) EU-TIRADS 4 (rischio moderato), EU-TIRADS 5 (rischio elevato).

Al di là delle differenze tra queste classificazioni, l'elemento che hanno in comune è quello di attribuire una maggiore o minore classe di rischio sulla base di ben definiti *pattern* ecografici (figura 1). Le caratteristiche ecografiche, combinate con le dimensioni del nodulo, costituiranno i criteri standardizzati per selezionare quali noduli sottoporre ad agoaspirazione (tabella 1). Non solo: una volta acquisito il dato citologico, la classe ecografica cui il nodulo appartiene, unitamente alle sue dimensioni, saranno i criteri su cui fondare la strategia di sorveglianza e/o di trattamento. Le linee guida ETA sulla gestione del nodulo tiroideo, di recentissima pubblicazione, forniscono infatti le seguenti raccomandazioni:

- FNA non necessario per noduli classificati EU-TIRADS 2 (= aspetto ecografico di benignità);

FIGURA 1

Esempi di noduli tiroidei caratterizzati da un diverso profilo ecografico



A



B



C

A: nodulo francamente colloidocistico occupante il lobo sinistro tiroideo. L'ecotessitura è disomogenea per l'alternarsi di aree cistiche anecogene e aree parenchimali. Si tratta di un nodulo corrispondente ad un basso rischio di malignità (EU-TIRADS 2).

B: nodulo solido tenuemente ipoecogeno rispetto al circostante parenchima, a margini netti e regolari, localizzato al lobo destro tiroideo. Il rischio di malignità è da considerarsi intermedio (EU-TIRADS 4).

C: nodulo solito ipoecogeno, disomogeneo, con profilo marcatamente irregolare, "more tall than wide" (il diametro anteroposteriore è maggiore di quello trasverso), con presenza di uno spot iperecogeno compatibile con microcalcificazioni. La presenza di caratteri ecografici sospetti rende il nodulo a rischio elevato di malignità (EU-TIRADS 5).

TABELLA 1

Criteri per la selezione dei noduli da sottoporre ad agoaspirazione

Classe di rischio AACE-ACE-AME	Classe EU-TIRADS	Tipologia di nodulo	Rischio di malignità**	Indicazione FNAB
Basso	EU-TIRADS 2 EU-TIRADS 3	Noduli completamente o prevalentemente cistici. Noduli spongiosi. Noduli isoecogeni a margini e profilo regolari*	<5%	>20-25 mm se noduli causa di sintomi e/o candidati a trattamento
Intermedio	EU-TIRADS 4	Noduli completamente o prevalentemente solidi, ma con caratteri non francamente sospetti (es. lieve ipoecogenicità, profilo ovoidale, margini definiti, spot iperecogeni di incerto significato).	5-25%	≥15-20 mm (<15 mm in casi selezionati)
Alto	EU-TIRADS 5	Noduli con almeno un carattere francamente sospetto (es. marcata ipoecogenicità, margini irregolari, microcalcificazioni, profilo more tall than wide, estensione extratiroidea, linfonodi patologici)	25-90%	≥10 mm (<10 mm in casi selezionati)

*I valori riportati rappresentano un' approssimazione di quanto riportato nelle pubblicazioni originali.

**I noduli isoecogeni nella classificazione AACE-ACE AME sono compresi nella stessa classe insieme ai noduli cistici (rischio di malignità pari a circa l'1%). Nella classificazione EU-TIRADS costituiscono una classe a sé, a basso rischio (2-4%) ma comunque superiore a quello attribuito a noduli cistici o spongiosi (0%).

- noduli EU-TIRADS 3-4 (rischio basso-moderato) con esito citologico benigno non richiedono alcun controllo ecografico per almeno 3-5 anni. Successivamente, in assenza di variazioni del quadro ecografico il follow-up può essere interrotto;
- nei noduli EU-TIRADS 3-4 con esito citologico benigno è giustificato eseguire un nuovo FNA solo in presenza di un significativo incremento dimensionale (aumento del 20% di almeno due diametri o incremento di almeno il 50% del volume) o in caso di variazioni di rilievo dei caratteri ecografici. Come avviene per ogni linea guida, le raccomandazioni sopra indicate hanno carattere generale e non devono essere applicate in modo automatico. Nel singolo paziente, infatti, possono sussistere fattori anamnestici (per es. età del paziente, storia familiare, sintomatologia locale) o clinico-strumentali (captazione alla FDG-PET, elevati livelli di calcitonina sierica), in grado di rafforzare o viceversa attenuare l'indicazione all'agoaspirato. È stata di recente messa a punto un'applicazione digitale, denominata TNAPP, che, attraverso l'elaborazione delle informazioni ricavate dall'esame ecografico, dei dati clinico-

anamnestici del paziente e dell'esame citologico è in grado di fornire in tempo reale indicazioni relative alle strategie di trattamento e sorveglianza del nodulo.

► Considerazioni conclusive

Ad oltre cinque anni dalla loro introduzione, l'utilizzo delle classificazioni ecografiche nella pratica clinica sta cominciando a diffondersi in misura significativa. L'elevato numero delle classificazioni proposte (quelle che abbiamo menzionato sono solo le più note) è stato sin qui causa di un certo grado di confusione tra gli operatori. È certamente auspicabile l'approdo ad un'unica classificazione internazionale; a tale riguardo, un importante passo avanti è stato compiuto con la recente pubblicazione di un *lexicon*, cioè di un glossario condiviso da esperti provenienti da diverse nazioni avente lo scopo di definire con precisione cosa si intenda dire quando in un referto ecografico troviamo termini quali "irregolarità dei margini", "microcalcificazioni", profilo "more tall than wide", etc. Ci attendiamo che la risoluzione di alcune ambiguità terminologiche accresca la riproducibilità inter-osservatore nell'attribuzione di una determinata classe di rischio ecografico

ad un dato nodulo. Una considerazione finale: se l'ecografia resta una procedura operatore-dipendente, l'implementazione delle classificazioni ecografiche nella routine clinica costituirà uno strumento in grado di aumentare in misura significativa l'appropriatezza clinica nel *work-up* diagnostico del nodulo tiroideo, garantendo nel singolo paziente la scelta delle strategie di sorveglianza e di trattamento ottimali.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Haugen BR, Alexander EK, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan; 26(1):1-133
2. Ross D.S. Non palpable thyroid nodules: managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1938-1940, 2002.
3. Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer. *BMJ* 2016;355:i6312
4. Gharib H, Papini E, et al. AACE/ACE/AME medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract*. 2016;22: 622-639.
5. Russ G, Bonnema SJ, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017, (5):225-237.
6. Durante C, Hegedüs L, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023 Aug 14;12(5):e230067
7. Garber JR, Frasoldati A, et al., Editorial: Thyroid nodule evaluation: current, evolving, and emerging tools. *Front Endocrinol* 2023 Sep 5;14:1276323
8. Durante C, Hegedüs L, et al. International Expert Consensus on US Lexicon for Thyroid Nodules. *Radiology*. 2023 Oct;309(1):e23148.1

Health Assessment Tool, traiettorie di salute nell'invecchiamento

Come si valuta periodicamente il bilancio di crescita nei bambini per verificare che lo sviluppo sia regolare, allo stesso modo si potrebbero monitorare i cambiamenti che avvengono nell'età anziana, e individuare eventuali discostamenti dalla "norma", consentendo di agire tempestivamente con interventi appropriati. A questo scopo è stato elaborato presso il Karolinska Institutet l'indice HAT, ora sottoposto ai Mmg svedesi per valutarne la fattibilità nella pratica clinica quotidiana

Laura Fratiglioni

*Senior Professor - Aging Research Center, Karolinska Institutet
Director of the National Infrastructure on Aging Research, Stockholm (Sweden)*

Lo stato clinico in età avanzata è in gran parte conseguenza delle condizioni di salute degli anni precedenti. Conservare un buono stato di forma e di benessere con il procedere dell'età, significa non solo aumentare le probabilità di una vecchiaia migliore, ma anche preservare lo stato di salute generale di tutta la popolazione. È sulla base di questo assunto che il nostro gruppo, dell'Aging Research Center del Karolinska Institutet, ha

messo a punto in anni di ricerca una scala di valutazione che consente di seguire in maniera multidimensionale i cambiamenti che si possono verificare con l'età e valutare un'eventuale discostamento dalla "norma", considerata come uno stato di invecchiamento in salute.

Un sistema analogo a quello che si può trovare nelle visite di bilancio di crescita dei bambini, in cui, per ogni visita, il pediatra registra altezza e peso e li confronta con le curve di percentile di crescita per individuare segni di possibili problematiche. Come i cambiamenti fisici nei bambini, anche i cambiamenti clinici e funzionali negli anziani possono avvenire rapidamente. Tuttavia, per gli anziani, ad ora non vengono registrate e confrontate misure specifiche nel tempo e, cosa più importante, non esistono tabelle sanitarie geriatriche che i medici possano utilizzare per determinare se il processo di invecchiamento di un individuo si discosta dalla traiettoria più comune. Inoltre, mentre altezza e peso sembrano sufficienti per cogliere i primi segnali di problemi di salute nei bambini, è più com-

plesso cogliere tali segnali negli adulti più anziani. Ciò implica che per sviluppare uno strumento altamente sensibile e predittivo è necessario integrare più indicatori sanitari.

► Health Assessment Tool (HAT)

Tenendo conto di questi aspetti, abbiamo quindi proposto una nuova misura clinica, l'Health Assessment Tool (HAT), per identificare e seguire i cambiamenti di salute negli anziani, rilevare un declino della salute inatteso e prevedere le esigenze di cura in modo tempestivo.

È uno strumento di facile utilizzo basato su cinque indicatori clinici comunemente utilizzati:

- n° di malattie croniche
- prestazioni fisiche (velocità di andatura)
- prestazioni cognitive (MMSE, Mini-Mental State Examination)
- attività quotidiane personali (ADL: Activities of daily living)
- attività quotidiane strumentali (IADL = instrumental activities of daily living).

Abbiamo verificato che l'HAT è in grado di monitorare i cambiamenti



Karolinska Institutet, Stockholm (Sweden)

TABELLA 1

Più frequenti componenti in base alla scala HAT per ciascun indicatore di salute

Scala HAT	Limitazioni delle PADL	Limitazioni nella IADL	Velocità di andatura (m/s)	N° di malattie croniche	MMSE Score
9.5-10	0	0	≥1.5	0	30
9.0-9.4	0	0	1.5-1.0	1 o 2	30
8.0-8.9	0	0	1.5-1.0	1 o 2	20-29
7.0-7.9	0	0	1.0-0.4	1 o 2	30
6.0-6.9	0	0	1.0-0.4	3+	20-28
5.0-5.9	0	0	<0.4	1 o 2	20-29
4.0-4.9	0	1+	1.0-0.4	3+	20-28
3.0-3.9	0	1+	<0.4	1 o 2	20-28
2.0-2.9	1+	1+	<1.0	1 o 2	0-28
1.0-1.9	1+	1+	<0.4	1 o 2	20-28
0.0-0.9	1+	1+	<0.4	3+	019

MMSE, Mini-Mental State Examination; PADL = attività personali nella vita quotidiana
IADL = Attività strumentali nella vita quotidiana;

mod. da Santoni et al, 2016

graduali della salute negli anziani e che ha una validità predittiva più elevata per mortalità e ospedalizzazione rispetto ad altri indici prognostici.

L'indice HAT è una scala semicontinua che va da 0 (cattiva salute) a 10 (buona salute).

La *tabella 1* riassume il significato clinico di ciascun punteggio HAT.

In generale, i punteggi pari o superiori a 5 indicano una completa indipendenza funzionale, mentre i punteggi inferiori a 5 indicano una certa dipendenza funzionale. La gravità della disabilità e i problemi del funzionamento

fisico diminuiscono all'aumentare del punteggio HAT (Santoni 2017).

► Uno strumento per la MG

Si tratta di un modo pratico con cui i medici di famiglia, che sono quelli che vedono di più i pazienti in prima linea, possono monitorare lo stato di salute dell'anziano in maniera funzionale e utile, focalizzando l'attenzione non solo nella cura delle malattie, ma anche sulla funzionalità.

La scala HAT, di cui si può trovare il calcolatore al sito www.snac-k.se/calc, consente di fare un monitoraggio nel tempo e può essere usata come segnale d'allarme quando il punteggio raggiunto è diverso da quello atteso per quella età. È inoltre composta in modo tale che si possano identificare quali siano le criticità maggiori, se relative alla funzionalità mentale, cognitiva o della memoria, oppure alla funzionalità motoria, o alla progressione di gravi malattie (Santoni 2020; Calderon 2021). Questo consente di intervenire tempestivamente in presenza di una qualche fragilità, in particolare ponendo in essere interventi di prevenzione

secondaria e terziaria da integrare con la prevenzione primaria che dovrebbe iniziare già nella mezza età.

► Agire tempestivamente

Nell'ambito della prevenzione primaria e secondaria, che riguardano in prima battuta attività fisica, dieta, non fumare e moderato uso di alcolici, non bisogna dimenticare l'importanza della stimolazione mentale, che insieme al coinvolgimento sociale, aiuta a preservare la riserva cognitiva e la resistenza contro le malattie.

Questo è particolarmente vero per una malattia molto comune nelle persone anziane, come la demenza. Siamo riusciti negli ultimi dieci anni a diminuire il rischio di demenza in molti paesi come la Svezia, grazie ai cambiamenti di stile di vita insieme al diminuito rischio di malattie cardiovascolari. In futuro, si dovrà proseguire e intensificare queste strategie dove un ruolo fondamentale è svolto dai Mmg. Attualmente l'indice HAT è stato proposto ai medici di famiglia svedesi per consentirne una valutazione "sul campo" in termini di fattibilità e accettabilità di medici e pazienti.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Laura Fratiglioni

BIBLIOGRAFIA

- Calderón-Larrañaga, et al. Health trajectories after age 60: the role of individual behaviors and the social context. *Aging* 2021; 13: 19186-206.
- Santoni G, et al. Defining Health Trajectories in Older Adults With Five Clinical Indicators. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72:1123-9.
- Santoni G, et al. Geriatric Health Charts for Individual Assessment and Prediction of Care Needs: A Population-Based Prospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75: 131-8.
- Fratiglioni L et al. Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference? *Lancet Neurol* 2020, 19, 533-43.



Aggiornate le linee guida sulle infezioni urologiche

Gli specialisti dell'European Association of Urology (EAU) hanno compilato queste linee guida cliniche per fornire ai professionisti medici informazioni e raccomandazioni basate sull'evidenza per la prevenzione e il trattamento delle infezioni del tratto urinario (UTI) e delle infezioni delle ghiandole accessorie maschili

Elisabetta Torretta

Gli specialisti dell'European Association of Urology (EAU) hanno compilato queste linee guida cliniche per fornire ai professionisti medici informazioni e raccomandazioni basate sull'evidenza per la prevenzione e il trattamento delle infezioni del tratto urinario (UTI) e delle infezioni delle ghiandole accessorie maschili. Queste linee guida mirano anche ad affrontare gli importanti aspetti di salute pubblica legati al controllo delle infezio-

ni e alla gestione antimicrobica. Il documento si apre con la classificazione delle UTI, che vengono descritte come sintetizzato nella *tabella 1*. In caso di **cistite non complicata** la terapia antimicrobica è raccomandata; la terapia sintomatica (ad esempio Ibuprofene) come alternativa al trattamento antimicrobico, può essere presa in considerazione da valutare con i singoli pazienti. La scelta della terapia antimicrobica dovrebbe essere guidata da spettro e

modelli di sensibilità dell'eziologia responsabile, efficacia, tollerabilità e reazioni avverse, costi e disponibilità. Il trattamento orale con fosfomicina trometamolo 3 g in dose singola, pivmecillina 400 mg tid e nitrofurantoina 100 mg bid per 5 giorni deve essere preso in considerazione come trattamento di prima linea, quando disponibile. Gli antimicrobici alternativi includono il trimetoprim da solo o combinato con una sulfonamide. Il cotrimossazolo (160/800 mg bid per 3 giorni) o il trimetoprim (200 mg bid per 5 giorni) devono essere considerati farmaci di prima scelta solo nelle aree con tassi di resistenza noti a *E. coli* <20%.

Nelle forme di **cistite in gravidanza** si possono prendere in considerazione brevi cicli di terapia antimicrobica, anche se non tutti gli antimicrobici sono adatti durante la gravidanza. In generale, penicilline, cefalosporine, fosfomicina, nitrofurantoina (non in caso di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e durante la fine della gravidanza), trimetoprim (non nel primo trimestre) e sulfamidici (non nell'ultimo trimestre), possono essere utilizzati.

Nella **cistite dell'uomo** il trattamento con antimicrobici che penetrano nel tessuto prostatico è necessario e si raccomanda una durata del

TABELLA 1

Classificazione delle UTI

- UTI non complicate - acute, sporadiche o ricorrenti inferiori (cistite non complicata) e/o superiori (pielonefrite non complicata), limitata a donne non in gravidanza senza rilevanti anomalie anatomiche e funzionali del tratto livello urinario o comorbidità.
- UTI complicate - tutte le UTI che non sono definite come non complicate. In senso più stretto include le infezioni del tratto urinario in un paziente con una maggiore possibilità di un decorso complicato: cioè tutti gli uomini, le donne incinte, i pazienti con rilevanti caratteristiche di anomalie anatomiche o funzionali del tratto urinario, cateteri urinari a permanenza, nefropatie e/o presenza di altre malattie immunocompromettenti concomitanti (per esempio, il diabete).
- UTI ricorrenti - recidive di UTI non complicate e/o complicate, con una frequenza di almeno tre UTI/anno o due UTI negli ultimi sei mesi.
- IVU associate a catetere - per infezione delle vie urinarie associate a catetere (CA-UTI) si intendono le UTI che si verificano in una persona il cui tratto urinario è attualmente cateterizzato o ha avuto un catetere in posizione nelle ultime 48 ore.
- Urosepsi - l'urosepsi è definita come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata dell'ospite alle infezioni originate dal tratto urinario e/o organi genitali maschili.

trattamento di almeno 7 giorni, preferibilmente con trimetoprim/sulfametossazolo o un fluorochinolone.

Le donne con **UTI ricorrenti** (rUTI) dovrebbero essere informate su come evitare i fattori di rischio (ad es. idratazione inadeguata, minzione abituale e ritardata postcoitale, asciugarsi da dietro in avanti dopo la defecazione, lavarsi e indossare biancheria intima occlusiva) prima di iniziare il trattamento farmacologico profilattico a lungo termine. È possibile effettuare una profilassi non antimicrobica, basata su terapia ormonale sostitutiva topica estrogenica, immunoterapia profilattica, probiotici, cranberry, D-mannosio. Si tratta tuttavia di misure le cui evidenze non sempre hanno qualità elevata. Di maggior valore sono le instillazioni endovesicali con acido ialuronico e condroitina solfato per il trattamento di cistite interstiziale, vescica iperattiva, cistite da radiazione e prevenzione UTI. La profilassi antimicrobica continua a basse dosi e la profilassi post-coitale si configurano come l'approccio più efficace contro le recidive delle UTI, sebbene queste possano ripresentarsi dopo la sospensione del farmaco. La scelta dell'agente dovrebbe basarsi sui modelli di resistenza locale. I regimi includono nitrofurantoina 50 mg o 100 mg una volta al giorno, fosfomicina trometamolo 3 g ogni 10 giorni, trimetoprim 100 mg una volta al giorno e durante la gravidanza cefalexina 125 mg o 250 mg o cefaclor 250 mg una volta al giorno. La profilassi post-coitale dovrebbe essere presa in considerazione nelle donne in gravidanza con una storia di infezioni del tratto urinario frequenti prima dell'inizio della gravidanza, per ridurre il rischio di infezioni del tratto urinario.

Le forme di **UTI complicate** (cUTI) si verificano in presenza di fattori correlati all'ospite (ad esempio diabete sottostante o immunosop-

pressione) o di specifiche anomalie anatomiche o funzionali correlate al tratto urinario.

I principi generali del trattamento delle cUTI prevedono innanzi tutto un trattamento appropriato dell'anomalia urologica o del fattore complicante sottostante. La terapia antimicrobica ottimale per le cUTI dipende dalla gravità della malattia al momento della presentazione, nonché dai modelli di resistenza locale e da fattori specifici dell'ospite (come le allergie).

I pazienti con UTI con sintomi sistemici che richiedono il ricovero in ospedale devono essere inizialmente trattati con un regime antimicrobico per via endovenosa, come un aminoglicoside con o senza amoxicillina, o una cefalosporina di II o III generazione, o una penicillina a spettro esteso con o senza test degli aminoglicosidi. Regimi alternativi comprendono ceftolozano/tazobactam 1.5 g ogni 8 ore, cefiderocol (2 g) tid, imipenem/cilastatina più relebactam (250 o 125 mg), ceftazidima/avibactam che hanno dimostrato di essere efficaci quanto i carbapenemi. Il trattamento deve essere protratto da 7 a 14 giorni.

Il trattamento dell'urosepsi prevede un'adeguata terapia di supporto vitale, una terapia antimicrobica appropriata e tempestiva, misure aggiuntive e la gestione ottimale dei disturbi del tratto urinario. La terapia antimicrobica empirica iniziale dovrebbe fornire un'ampia copertura antimicrobica contro tutti i probabili agenti patogeni causali e dovrebbe essere adattata sulla base dei risultati delle colture, una volta disponibili. Il dosaggio degli antimicrobici è di fondamentale importanza nei pazienti con sindrome settica e dovrebbe generalmente essere elevato, con un adeguato aggiustamento in base alla funzionalità renale. In caso di forme gravi di uretrite il trattamento empirico deve essere iniziato precocemente; vi-

ceversa lo si può ritardare se i sintomi del paziente sono lievi.

In caso di **uretrite gonococcica** (GU) si raccomanda un trattamento combinato con due antimicrobici con diversi meccanismi d'azione per migliorare l'efficacia del trattamento e ostacolare l'aumento della resistenza alle cefalosporine. Ceftriaxone 1 g im o ev con azitromicina 1 g per os in dose singola è il trattamento di prima linea. Sono stati studiati numerosi regimi alternativi per il trattamento della GU. In uno studio clinico randomizzato, in aperto, non comparativo, il doppio trattamento con una combinazione di gentamicina im 240 mg più azitromicina per os 2 g in dosi singole e una combinazione di gemifloxacin per os 320 mg più azitromicina per os 2 g (n=199) dosi singole sono state associate a tassi di guarigione microbiologica rispettivamente del 100% e del 99.5%.

Nelle **uretriti non gonococciche** senza un patogeno identificato, la doxiciclina orale da 100 mg bid per 7 giorni deve essere utilizzata come trattamento di prima linea. In alternativa, è possibile utilizzare una dose singola di azitromicina per os da 500 mg/die al giorno uno e 250 mg al giorno dal secondo al quarto giorno. Va sottolineato che le linee guida cliniche presentano le migliori evidenze a disposizione degli esperti. Tuttavia, le linee guida non possono mai sostituire la competenza clinica quando si prendono decisioni terapeutiche per i singoli pazienti, ma piuttosto aiutano a focalizzare le decisioni, tenendo conto anche dei valori personali e delle preferenze/circostanze individuali dei pazienti.

• Bonkat G, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf>

IA in medicina, tra opportunità e criticità

L'intelligenza artificiale (IA) sta avendo uno sviluppo rapidissimo in tutti i settori e naturalmente anche in ambito medico. I vantaggi sono diversi, come anche le criticità e le insidie.

Se ne è parlato nel corso del 124° Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), che è stato anche terreno di scambio tra medici e informatici sul tema

Di Intelligenza Artificiale (IA) si parla sempre di più e quasi in tutti gli ambiti. Anche in campo sanitario, ovviamente, in cui si stima che il settore passerà dai 15 miliardi di dollari del 2023, a 103 miliardi di dollari entro il 2028. Ma la classe medica è pronta a recepire questi cambiamenti, così rapidi e dirompenti? Probabilmente no, come forse tutti, del resto. Se da una parte infatti le "vecchie guardie" vedono spesso con forte sospetto l'ingresso a gamba tesa di questo approccio in medicina, il pericolo tra le nuove leve è quello di una **'distorsione da automazione'**, cioè di una fiducia eccessiva nell'IA, che li può portare ad appiattirsi sul 'parere' della macchina, a discapito del giudizio clinico.

► A che punto siamo?

Queste problematiche sono state trattate anche nell'ambito del 124° Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), tenutosi a Rimini dal 20 al 22 ottobre. Commenta **Giorgio Sesti**, presidente della SIMI. "L'IA sta entrando prepotentemente nel campo della medicina grazie alle sue innumerevoli applicazioni e potenzialità. Ritengo molto prematuro pensare che l'intelligenza artificiale possa sostituire il medico internista nel porre diagnosi e consigliare la terapia più appropriata, ma potrà certamente contribuire a perfezionare gli strumenti a disposizione del medi-

co per l'apprendimento, l'aggiornamento, la formazione sul campo tramite le simulazioni, la diagnostica avanzata. L'IA è certamente una grande opportunità anche per la ricerca perché le sue applicazioni possono accelerare la scoperta di nuove molecole farmacologiche e lo sviluppo di indagini sempre più sofisticate per la diagnosi precoce di patologie croniche".

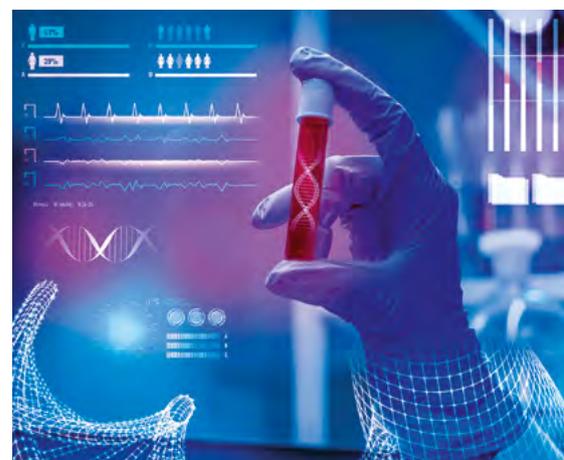
Ma cosa si intende per IA e quanto è già in uso nella pratica? Spiega **Federico Cabitza**, professore associato di Informatica presso il Dipartimento di Informatica, sistemistica e comunicazione dell'Università di Milano Bicocca: "L'IA di nuova generazione è **basata sui dati** e sviluppata con **tecniche di apprendimento automatico**. Questa non è ancora diffusa negli ospedali italiani, anche se è già integrata in tanti dispositivi medici. I medici che hanno usato queste applicazioni nell'arco degli ultimi 5-6 anni, lo hanno fatto finora solo nell'ambito di studi prototipali, sperimentali, a scopo di ricerca".

"Le aree interessate da questa nuova generazione di IA - aggiunge Cabitza - sono le **diagnosi precoci** in ambito di screening, la **radiologia aumentata** (che aiuta il radiologo a fare una diagnosi e a sbagliare di meno); altre applicazioni consentono di **abbreviare la durata degli esami di imaging**, risparmiando al paziente lunghe esposizioni a radiazioni ionizzanti nella

TAC e riducendo ad un quarto il tempo di esecuzione di una RMN. Altre applicazioni riguardano lo **sviluppo di nuovi farmaci**; le IA di nuova generazione sono molto efficaci nel sondare diverse configurazioni proteiche, trovando quelle più adatte a proporsi come principi attivi. Interessanti anche le applicazioni sperimentali nell'**arruolamento di pazienti negli studi clinici**. Sappiamo che ci vuole molto tempo prima di avere una coorte di pazienti adatta ad uno studio; invece l'IA, sulla base del profilo fenotipico dei pazienti, riesce a combinare e a segnalare profili di persone adatte per la loro inclusione nei trial clinici".

Non mancano gli **ostacoli all'implementazione dell'IA** nella pratica clinica, dalle certificazioni necessarie, ai costi e la rimborsabilità, oltre certamente a questioni culturali.

L.T.





NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



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



**SCLEROSI MULTIPLA: CON DIETA MEDITERRANEA,
QUADRI CLINICI MENO SEVERI**



**SCOPERTO UN NUTRIENTE IN CARNE E LATTICINI
IN GRADO DI POTENZIARE L'IMMUNOTERAPIA**



**NEUROPATIA DA CHEMIO,
VITAMINA D UTILE A PREVENIRE**

Sclerosi multipla: con dieta mediterranea, quadri clinici meno severi

Esiste una relazione tra aderenza alla **Dieta mediterranea** (Dm) e migliore quadro clinico in caso di **Sclerosi multipla** (Sm). Questi i risultati di uno studio osservazionale pubblicato di recente su *Nutrients*, in cui si sottolinea come siano, a questo punto, necessari approfondimenti per verificare il rapporto causa-effetto. Ne abbiamo parlato con **Monica Guglielmetti**, del dipartimento di Sanità pubblica, medicina sperimentale e forense dell'Università di Pavia, coordinatrice della ricerca.

► **D.ssa Guglielmetti, da quali premesse nasce l'idea del vostro studio?**

Questo studio nasce all'interno di un contesto più ampio, volto a indagare la relazione tra dieta e sclerosi multipla. Infatti, è oramai noto che l'alimentazione sia uno tra i fattori ambientali che influenzano patogenesi e progressione

della Sm. Non esistono però, attualmente indicazioni universalmente condivise a favore o meno di uno **specifico pattern dietetico** per questa patologia. In un nostro studio precedente, avevamo riscontrato un maggior rischio di Sm negli individui che avevano un maggior consumo di **alimenti ultra-processati** o UPFs. La Dieta mediterranea è caratterizzata da un basso contenuto di UPFs ed è nota sia per gli effetti benefici su diverse patologie neurologiche e neurodegenerative su base infiammatoria, proprio come la Sm. Abbiamo quindi analizzato gli studi presenti in letteratura sulla relazione tra MedDiet e Sm riscontrando diverse revisioni narrative, ma pochi studi osservazionali e di intervento. Abbiamo quindi programmato lo studio delle abitudini alimentari di un gruppo di pazienti con Sm seguiti presso il **Centro sclerosi multipla dell'Irccs Mondino di Pavia**, in particolare valutando il

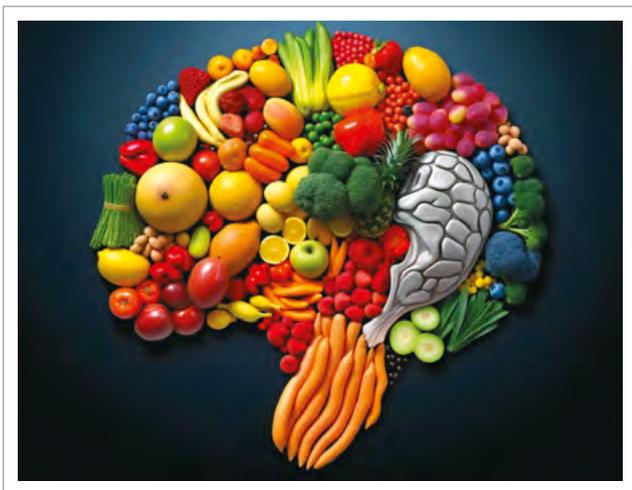
loro livello di aderenza alla Dieta mediterranea, per comprendere se quest'ultimo potesse essere legato alla severità di malattia.

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

Abbiamo condotto uno studio osservazionale trasversale mirato a valutare con un questionario di frequenza di consumo, quali fossero le abitudini alimentari di 106 persone con Sm arruolate presso l'Irccs Mondino di Pavia. Ovviamente, è stato chiesto ai partecipanti di non modificare in alcun modo ciò che consumavano, ma di riportare quante volte al giorno, a settimana o nel mese consumassero degli specifici alimenti. È come se avessimo fatto una **fotografia istantanea delle loro abitudini**, per cercare di capire se ci fossero differenze, in particolare a livello di aderenza alla Dieta mediterranea tramite il Medi-Lite score e, in caso affermativo, se fossero in qualche modo legate alla severità di malattia. Lo studio è stato condotto in collaborazione con l'Irccs Fondazione Mondino di Pavia, nelle persone di **Roberto Bergamaschi** ed **Eleonora Tavazzi**, l'Università di Catania con **Giuseppe Grosso** e la King Saud University, con **Wahidah Al-Qahtani**.

► **Quali evidenze sono emerse dall'analisi dei dati?**

I risultati più importanti sono principalmente due. In primis, abbiamo trovato che i partecipanti con maggior aderenza alla Dm avevano una **probabilità circa sei volte superiore** di avere una forma di malattia meno severa rispetto a coloro che avevano abitudini alimentari più lontane dal modello mediterraneo. Si parla quindi del 600% di probabilità in più. In secondo luogo, inda-



gando in modo più approfondito se questo effetto potesse essere legato a un componente specifico della Dm quali, per esempio, cereali integrali, frutta e verdura, non abbiamo trovato una significatività statistica. Questo avvalorava l'ipotesi che il risultato sia dovuto all'**effetto della dieta nel suo insieme** e non a uno specifico alimento o gruppo di alimenti.

► **Quali i limiti dello studio?**

Sicuramente il fatto che per la tipologia di studio, non possiamo trarre delle **conclusioni di causa-effetto** tra abitudini alimentari e severità di malattia. Cioè, non possiamo dire con certezza se la maggior aderenza al pattern dietetico mediterraneo sia la causa di una minor severità della sclerosi multipla o se, al contrario, le persone con una forma meno grave di malattia tendano di più a aderire a questo modello dietetico. Possiamo solo affermare che esiste una relazione tra questi due fattori. Inoltre, la numerosità campionaria è relativamente bassa e proveniente da un'unica area geografica, quella lombarda, per cui non è possibile generalizzare i risultati ottenuti a tutte le persone affette da sclerosi multipla.

► **Quali conclusioni se ne possono trarre?**

Possiamo concludere che **esiste una relazione tra aderenza alla Dm e severità di malattia**, in cui una maggior aderenza a questo modello è associata a minor gravità di Sm. Inoltre, qualunque sia la relazione causale tra questi due fattori, sembra che non sia dovuta all'effetto di un particolare componente del pattern mediterraneo ma al regime stesso nel suo complesso.

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

I risultati sottolineano la necessità di approfondire ulteriormente questa relazione, in particolare con studi di intervento su dieta e sclerosi multipla. Noi stiamo programmando e speriamo di avviare presto uno studio di questo tipo. Le criticità da affrontare sono certamente molte, dall'analisi più dettagliata dei meccanismi d'azione, agli effetti a lungo termine su altri parametri della malattia. Come detto all'inizio, **la relazione tra dieta e sclerosi multipla è ancora poco esplorata**. Il nostro studio è certamente un buon inizio, sono necessarie molte ricerche in questo settore, non soltanto riguardanti la Dieta mediterranea, ma anche altri modelli dietetici.

Fonte: *Nutrients* 2023, 15(18), 4009

Scoperto un nutriente in carne e latticini in grado di potenziare l'immunoterapia

■ Nella carne e nei latticini provenienti da animali da pascolo come mucche e pecore, si cela un nutriente, l'**acido trans-vaccenico (Tva)**, in grado di rafforzare la risposta immunitaria contro il cancro. Questi i risultati di uno studio dell'Università di Chicago pubblicato di recente su *Nature*, discussi a Napoli nel corso della nona edizione dell'Immunotherapy Bridge e della 14.ma edizione del Melanoma Bridge.

"Sono sempre più numerose le evidenze scientifiche che legano l'alimentazione alla risposta all'immunoterapia", commenta **Paolo Ascierto**, direttore SC Oncologia medica Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie innovative, Istituto nazionale tumori Irccs Fondazione Pascale di Napoli.

"Tuttavia, è molto difficile comprendere i meccanismi sottostanti a causa dell'ampia varietà di cibi che le persone mangiano. Il merito dei colleghi dell'Università di Chicago è quello di essersi concentrati solo sui nutrienti e sui metaboliti derivati dal cibo, trovandone uno in particolare, il Tva, che migliora l'immunità antitumorale attivando un importante percorso immunitario. In particolare, i ricercatori hanno dimostrato che il Tva è in grado di migliorare la capacità delle cellule **T CD8+ di infiltrarsi nei tumori e uccidere le cellule tumorali**. Lo studio mostra anche che i pazienti con livelli più elevati di Tva circolante nel sangue hanno risposto meglio all'immunoterapia, suggerendo che la molecola potrebbe integrare i trattamenti clinici per il cancro".

Nello studio, i ricercatori hanno analizzato **700 noti metaboliti** che provengono dal cibo e hanno assemblato una "libreria" di 235 molecole bioattive derivate da nutrienti. Successivamente hanno esaminato questi composti per valutare la loro capacità di influenzare l'immunità antitumorale attivando i linfociti T CD8+, un gruppo di cellule immunitarie fondamentali per uccidere le cellule cancerose o infette da virus. Dopo aver valutato i primi sei composti, gli scienziati hanno visto che il Tva ha ottenuto i risultati migliori.

"Tva è presente nel **latte umano**, ma l'organismo non è in grado di produrlo da solo", spiega Ascierto. "Solo il 20% circa del Tva viene scomposto in altri sottoprodotti, lasciandone l'80% in circolo nel sangue. Gli esperimenti

condotti dagli scienziati dell'Università di Chicago su modelli murini di diversi tumori hanno rilevato che una dieta arricchita con Tva riduce significativamente il potenziale di **crescita del melanoma e delle cellule del cancro del colon**. La dieta con Tva ha anche migliorato la capacità delle cellule T CD8+ di infiltrarsi nei tumori".

Il team ha inoltre eseguito una serie di analisi molecolari e genetiche per comprendere come Tva influenzi le cellule T. Questi test aggiuntivi hanno dimostrato la capacità di inibire un **recettore sulla superficie cellulare chiamato GPR43**, che viene solitamente attivato dagli acidi grassi a catena corta spesso prodotti dal microbiota intestinale.

Il Tva prevale su questi acidi grassi a catena corta e attiva un processo di segnalazione cellulare noto come "percorso Creb", coinvolto in una varietà di funzioni tra cui la crescita cellulare, la sopravvivenza e la differenziazione.

Infine, il team ha anche analizzato campioni di sangue prelevati da pazienti sottoposti a trattamento immunoterapico con **cellule Car-T** per il linfoma, una terapia che consiste nella modificazione dei linfociti T del paziente. Hanno così osservato che i pazienti con livelli più alti di Tva tendevano a rispondere meglio al trattamento rispetto a quelli con livelli più bassi.

Hanno anche testato linee cellulari legate alla **leucemia**, osservando come Tva migliori la capacità di un farmaco immunoterapico di uccidere le cellule tumorali.

Attenzione, però, segnala Ascierto: "Lo studio non



indica di eccedere nel consumo di carne rossa e latticini. Piuttosto i risultati suggeriscono che **Tva potrebbe essere utilizzato come supplemento alimentare per contribuire ad aumentare l'efficacia dei trattamenti immunoterapici**, anche se è importante determinare la

quantità ottimale del nutriente stesso da assumere. Ciò che conta infatti è il nutriente e la sua eventuale assunzione nelle dosi giuste, non la sua fonte”.

Fonte: *Nature* volume 623, pages1034–1043 (2023)

Neuropatia da chemio, vitamina D utile a prevenire

■ Una nuova ricerca pubblicata sul *Journal of the national comprehensive cancer network* suggerisce che donne con cancro alla mammella e bassi livelli di vitamina D prima di iniziare il trattamento con il chemioterapico paclitaxel hanno maggiori probabilità di sviluppare neuropatia periferica.

La neuropatia periferica chemio-indotta (Cipn) è un effetto collaterale comune del paclitaxel e di molti altri farmaci antitumorali comunemente usati. In genere appare come intorpidimento, formicolio e talvolta dolore bruciante alle dita di mani e piedi, con perdita di sensibilità. Questi sintomi sono in gran parte incurabili e spesso permanenti. Nello specifico, l'analisi ha preso in esame 1.191 pazienti con ca mammario in stadio iniziale, utilizzando i dati raccolti nello studio Swog S0221.

I risultati indicano che il 20,7% dei pazienti con carenza di vitamina D ha manifestato almeno un livello 3 Cipn, tra i più gravi, rispetto al 14,2% di quelli con livelli sufficienti di vitamina D. I ricercatori, in parallelo, hanno anche verificato come l'induzione di una carenza di vitamina D in uno studio-modello condotto sui topi sia in grado di determinare sintomi simili alla neurotossicità.

“Questi risultati suggeriscono che l'integrazione di vitamina D in pazienti carenti può ridurre la neuropatia periferica di grado elevato, migliorando la qualità della vita di queste pazienti”, sottolinea Daniel L. Hertz, ricercatore presso la facoltà di Farmacia dell'Università del Michigan

e coordinatore dello studio. “Non ci sono particolari controindicazioni all'integrazione, considerando l'ampia disponibilità e il basso costo, anche se sono sicuramente necessari studi prospettici per studiare la potenziale efficacia dell'integrazione nella prevenzione del Cipn e valutare se la carenza possa essere considerata un biomarcatore clinicamente utile per interventi mirati non soltanto al miglioramento della qualità di vita ma anche alla possibilità di continuare con successo i trattamenti”.

Fonte: *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(11):1172–1180



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

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

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