

M.D.

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

Anno XXII, numero 3 - Aprile 2015

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

IN QUESTO NUMERO

INTERVISTA 6

Quali prospettive per le cure primarie made in Italy?

PROSPETTIVE 8

Continuità Assistenziale: servizio indispensabile per l'h24

RASSEGNA 30

Focus sulla prevenzione primaria delle malattie neurodegenerative

CLINICA 38

Cheratosi attinica e campo di cancerizzazione



Pier Luigi Bartoletti

Vice segretario nazionale Fimmg

Nuovo Acn: i perché di una posizione intransigente



M.D. Medicinae Doctor

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

Direttore Responsabile

Dario Passoni

Comitato di Consulenza di M.D.

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

Redazione

Patrizia Lattuada
Anna Sgritto
Livia Tonti
Elisabetta Torretta

Grafica e impaginazione

Rossana Magnelli
Valeria Fontana

Pubblicità

Teresa Premoli
Sara Simone

Passoni Editore s.r.l.

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

Amministratore unico

Dario Passoni

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

Stampa: Tiber SpA - Brescia

ATTUALITÀ

- **Prima pagina**
Rinnovo Acn, i perché di una posizione intransigente 5
- **Intervista**
Quali prospettive per le cure primarie made in Italy? 6
- **Prospettive**
Per l'h24 la Continuità Assistenziale è un servizio indispensabile 8
- **Contrappunto**
Veneto, Ulss 22 e il governo sui generis del sistema di cure primarie 10
- **Vox legis**
Se il Mmg è negligente l'Asl paga i danni 12
- **Controversie**
Il medico di famiglia paga l'Irap? Sì, no, forse 16
- **Tribuna**
Piovono critiche sulla riforma della sanità Toscana 17
- **Professione**
Medici sentinella orientati all'advocacy 18
- **Riflessioni**
Vaccinazioni tra responsabilità, rischio e rimpianto 20

AGGIORNAMENTI

- **Dolore neuropatico**
Acido alfa-lipoico, una molecola dalle molte potenzialità 24
- **Dislipidemie**
Progressi nella terapia ipocolesterolemizzante 26
- **Gastroenterologia**
Approccio enzimatico al discomfort intestinale 27
- **Imaging**
Diagnosi 3D del tumore della prostata 28
- **Otorinolaringoiatria**
Ruolo dei biofilm batterici nelle infezioni naso-faringee 29
- **Patologia trombotica**
Determinanti e predittori di ictus ischemico nei giovani 30
- **Pneumologia**
Come migliorare l'efficacia del trattamento di asma e BPCO 31

CLINICA E TERAPIA

- **Rassegna**
Focus sulla prevenzione primaria delle malattie neurodegenerative 32
- **Pratica medica**
Un insolito e allarmante deficit mnesico 37
- **Clinica**
Cheratosi attinica e campo di cancerizzazione 40
- **Farmaci**
Terapia di combinazione e protezione renale nell'ipertensione arteriosa 42
- **Prevenzione**
Sensibilizzare l'autopalpazione dei testicoli 47
- **Monitor**
Troppi inquinanti aerei nelle RSA 48

Rinnovo Acn, i perché di una posizione intransigente

Sembrerebbe un paradosso, ma la difficoltà più grande, incontrata al tavolo delle trattative per il rinnovo dell'Acn, è stata ed è quella di definire un quadro organizzativo omogeneo delle cure primarie su tutto il territorio nazionale. A confermare ciò è **Pier Luigi Bartoletti**, Vice segretario nazionale Fimmg, che nell'intervista rilasciata a *M.D.* chiarisce i perché della posizione radicale (proclamazione sciopero) assunta dalla Fimmg e tira le fila di una trattativa difficile. "Fimmg ha assunto una posizione di chiarezza - precisa Bartoletti. Le trattative per il rinnovo della convenzione stavano diventando delle sedute senza senso. Non si riusciva ad avere chiarezza su quali fossero le indicazioni della delega Sisac e gli obiettivi di servizio del rinnovo convenzionale". Per uscire dall'empasse Fimmg ha posto dei quesiti precisi, atti a chiarire alcuni punti dirimenti per l'evoluzione della trattativa. "Definire la tipologia del Mmg, del servizio che si vuole mettere in campo, del rapporto giuridico, ecc. Si tratta di questioni fondamentali - chiarisce il Vice segretario Fimmg - per garantire una medicina generale più efficiente e più vicina ai bisogni dei cittadini su cui non abbiamo avuto chiarimenti. Secondo quanto evidenziatoci dalla Sisac, tali questioni non erano contemplate dal mandato di delega delle Regioni. La stessa Sisac, quindi, ci ha chiesto di farci carico di richiedere alla parte politica la modifica dell'atto di indirizzo della delega regionale. Da qui il documento d'intesa firmato da Ministero della Salute, regioni e sindacati". Un documento siglato ai primi di marzo che, sottolinea Bartoletti: "in maniera inspiegabile ha avuto problemi a essere contestualizzato nell'ambito del sistema regionale italiano". Solo di recente la situazione si è sbloccata grazie al via libera del Comitato di Settore e alla convocazione della Sisac per la riapertura delle trattative. Malgrado ciò, la Fimmg, pur revocando lo sciopero, non sospende lo stato d'agitazione e la mobilitazione. Bisogna continuare a vigilare contro il pericolo: "dell'intruppamento della MG in strutture centralizzate - chiosa Bartoletti -. La legge Balduzzi, che non è stata ancora attuata, prevede un'articolazione organizzativa diversa della Medicina Generale che non solo tuteli il singolo medico, ma garantisca ai cittadini livelli di assistenza e di organizzazione delle cure primarie omogenei su tutto il territorio. Al momento, però, sembra quasi che ogni Regione se la voglia cantare e suonare a modo suo".



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone l'intervista a Pier Luigi Bartoletti

Quali prospettive per le cure primarie made in Italy?

Il rapporto dell'Oms "Building primary care in a changing Europe" fotografa la strutturazione delle cure primarie in 31 Paesi europei. L'Italia sembra trovarsi in una terra di mezzo, tra chi eccelle e chi è mediocre, con un servizio sanitario forte che dà importanza al lavoro del Mmg, una professione che però appare poco appetibile e con poco ricambio: l'età media di chi la esercita supera i cinquantacinque anni. Per Ernesto Mola, Presidente Wonca Italia, il rapporto dell'Oms offre molti spunti di riflessione sulle scelte da effettuare per la riorganizzazione dell'assistenza territoriale nel nostro Paese

Simone Matrisciano

Il recente rapporto dell'Oms "Building primary care in a changing Europe" disegna lo stato dell'arte delle cure primarie in 31 Paesi europei, ponendo al centro la *governance*, il finanziamento e le prestazioni erogate. Lo studio esamina tra l'altro la crescente evidenza sul valore aggiunto di una forte sistema di cure primarie per le prestazioni del sistema di salute generale ed esplora come il Primary Care è sfidato da vincoli finanziari, cambiamenti nelle minacce per la salute e la morbilità, gli sviluppi della forza lavoro e le crescenti possibilità offerte dalla tecnologia. L'Italia risulta essere tra i Paesi con una forte *governance* insieme a: Paesi Bassi, Spagna, Regno Unito, Portogallo, Danimarca, Norvegia, Slovenia, Romania, Estonia e Lituania. Il gruppo di Paesi con una più debole *governance* sono invece Svizzera, Cipro, Lussemburgo, Ungheria, Islanda, Malta, Slovacchia, Irlanda e Polonia. Ma il nostro Paese è tra quelli che per le cure primarie spendono meno. La "spesa per le cure primarie - si legge nel



rapporto Oms - è relativamente bassa in Bulgaria, Repubblica ceca, Estonia, Italia, Lettonia, Norvegia e Slovacchia". In sintesi, la fotografia delle cure primarie nel nostro Paese pone l'Italia in una terra di mezzo, tra chi eccelle e chi è mediocre, con un servizio sanitario forte che dà importanza al lavoro del medico di famiglia, una professione che però appare poco appetibile: solo il 17% degli studenti vuol diventare medico di medicina generale. Inoltre l'età

media di chi la esercita supera i cinquantacinque anni. Un problema che condividiamo con Spagna, Svezia, Norvegia, e Repubblica Ceca.

► **Finanziamento e riorganizzazione: due criticità**

M.D. ha chiesto a **Ernesto Mola**, Presidente Wonca Italia, Coordinamento italiano delle società scientifiche aderenti a Wonca (*World Organization of National Colleges and Academies of Family Medicine/General Practice*) di commentare quanto evidenziato sul nostro Paese dal rapporto dell'Oms. Molti i temi sui quali riflettere, ma tra i primi posti per il presidente di Wonca-Italia c'è il finanziamento e il ripensamento organizzativo delle cure primarie e della Medicina Generale. Negli ultimi anni ospedale e territorio, le due colonne portanti dell'assistenza sanitaria, hanno vissuto percorsi inversi: il primo, sempre più iper-specialistico, ultratecnologico e caratterizzato da ricoveri sempre più brevi; il secondo, "ha vissu-

to un'evoluzione molto più lenta, per usare un eufemismo - spiega Mola - che evidenzia un limite: la non volontà di realizzare una vera e profonda riorganizzazione delle cure primarie". La riorganizzazione delle cure primarie nel nostro Paese partirebbe da un vizio di fondo rappresentato dal fatto che la riforma dell'assistenza di primo livello possa realizzarsi senza investimenti e risorse supplementari sul territorio. "Si è sempre pensato che il territorio non avesse bisogno di investimenti - precisa Mola - che si potessero introdurre pochi, ma nuovi strumenti tecnologici senza dover mettere mano al portafoglio, con risultati soddisfacenti per medici e pazienti". Risultato: una coperta corta. Da un lato si è ridotta la possibilità di ricoveri ospedalieri, dall'altro si è lasciato il territorio incompiuto non adeguandolo alla domanda di salute, che ha visto crescere le cronicità e la domanda di cure intermedie. Un punto dolente che di recente è stato evidenziato anche del Vice presidente Simg, **Ovidio Brignoli**: "La Medicina Generale italiana non si è sviluppata come avrebbe potuto negli ultimi 30 anni, mentre quella ospedaliera ha raggiunto livelli elevati di specializzazione tecnica e clinica. Un disastro epocale che è sotto gli occhi di tutti".

► Una questione di risorse?

Grattacapi economici per portafogli sempre (apparentemente) vuoti. Tutto qui? In fondo la sanità italiana è stata ripensata anche dal punto di vista strutturale, ma ciò sembra non bastare.

La svolta, secondo Mola, si avrà solo quando la Medicina Generale sarà messa in grado di dare risposte puntuali a urgenze soggettive. "Per



questo il futuro della Medicina di Famiglia - evidenzia il presidente di Wonca-Italia - è legato a un ripensamento funzionale oltre che strutturale ed economico".

Per raggiungere la meta non si può pensare di poter fare almeno delle peculiarità di una Disciplina medica il cui asse portante è rappresentato dal rapporto fiduciario e dalla capillarità. "Si tende a vedere la riorganizzazione della MG - continua Mola - come la creazione sul territorio di piccoli ospedali. È una visione diffusa perché comoda, che rende più semplice misurare e monitorare le prestazioni delle nuove aggregazioni. Ma il concetto sul quale si basa quest'idea è impreciso. È vero, possiamo e dobbiamo creare strutture che diano risposte ai pazienti anche quando il loro medico è assente, ma questo non deve e non può avvenire a scapito della capillarità degli studi di medicina generale".

► Mmg a rischio d'estinzione

Presente confuso, futuro nebuloso per la professione, anche se i nume-

ri parlano chiaro. In Italia il rapporto dell'Oms prevede nel 2028 un fabbisogno di 288 mila medici ripartiti fra tutte le specialità, su una popolazione di 60 milioni di persone. Agli attuali ritmi di reclutamento, le proiezioni di qui a 13 anni indicano una forza lavoro di 221 mila medici: ne mancheranno all'appello oltre 60 mila. Lo stesso vale per i medici di famiglia: una proiezione di 15 anni fatta nel 2013 evidenzia una carenza di circa 10 mila medici: un dato che conferma le previsioni fatte anche da Fimmg, che a sua volta paventava oltre 10 milioni di cittadini senza medico tra circa 10 anni.

Uno scenario che può essere modificato cominciando da una riforma dell'Università.

"Prima di tutto bisogna agire sugli accessi all'Università - chiosa Mola -. È paradossale vivere uno strozzamento degli ingressi alle facoltà proprio quando prevediamo che nel 2028 mancheranno 60 mila medici. Ma non solo le Università. Fare il medico è oggi una professione ancora ambita, per questo dobbiamo agire al più presto anche sugli aspetti legislativi, spingendo per norme chiare sulle responsabilità medica. Senza dimenticare gli incentivi, anche economici, alla professione".

"Il rapporto dell'Oms - conclude Mola - infatti evidenzia che in tutti i Paesi d'Europa il reddito dei medici delle cure primarie è molto inferiore al reddito della maggior parte dei medici specialisti e questo deve essere superato".



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

Per l'h24 la Continuità Assistenziale è un servizio indispensabile

Da tempo e da più parti si continua ad affermare che la struttura della Continuità Assistenziale non sia più adeguata alle esigenze assistenziali moderne, con il risultato che in questi anni non si è mai vista la realizzazione di un modello alternativo o una rappresentazione progettuale efficace. Eppure la CA continua a essere oggetto dei più svariati deliri progettuali con il risultato che alcune Aziende, pianificando la soppressione di sedi di guardia, ottengono un disastroso risultato assistenziale che porta al depotenziamento territoriale

Alessandro Chiari
 Segretario Smi-Emilia Romagna

La struttura progettuale della Continuità Assistenziale, così come la intendiamo (ovvero quel segmento assistenziale deputato a intervenire sulle urgenze indifferibili, in quegli orari in cui il medico o il pediatra di famiglia non sono disponibili), pur nella sua semplicità costruttiva, che è poi alla base della sua funzionalità, soddisfa ancora ampiamente gli scopi per cui è stata creata, e anzi, appare tuttora, l'unico strumento per poter realizzare efficacemente un'assistenza integrata e multi professionale h24. Sebbene l'attuale configurazione sia tuttora funzionale, il servizio di CA è certamente migliorabile e perfettibile, adeguandolo all'aumentata pressione professionale, alla maggiore complessità operativa, al diverso accesso di cittadinanze sempre più collocate temporaneamente, per motivi di lavoro, lontano dalla propria residenza, ottimizzando le sedi territoriali, gli organici a disposizione, e in parte, su alcune esigenze specifiche territoriali, anche flessibilizzandone gli orari. Ma attenzione: sebbene la dislocazione della CA nelle Case della Salute o come supporto ambulatoriale al Ps nei codici bianchi abbia una sua ragion d'essere nelle aree urbane e sub urbane, è necessario non rinunciare a quella peculiare capillarità territoriale, che la CA riesce a garantire, sguarnendo il territorio da punti di guardia che spesso rappresentano, in alcune zone, l'unico presidio

o avamposto sanitario. Sarebbe quindi funzionale al sistema mantenere una certa elasticità progettuale, diversificando l'organizzazione a seconda che si debba operare in contesti megaurbani o sub urbani, oppure in campagna, ma soprattutto dove il servizio, oltre che essenziale, diventa indispensabile: nelle aree montane.

► Compiti sempre più complessi

Certo la CA, al giorno d'oggi, eredita dalla Medicina Generale obiettivi assistenziali molto più complessi di quelli che aveva nel passato. Oltre che al potenziamento dell'attività ambulatoriale bisogna intervenire sulla presa in carico territoriale, sulle figure critiche e fragili, domiciliari, sui pazienti in terapia palliativa e terminali, sui piccoli pazienti pediatrici che devono essere in grado di essere gestiti efficacemente dalla CA. Quindi, per poter assicurare proprio la continuità delle cure e



dell'assistenza è necessaria una vera integrazione territoriale con gli altri colleghi e le altre figure professionali sanitarie che operano sul territorio e che hanno visto aumentare la complessità operativa gestita dai medici di CA (MCA). La partecipazione della Continuità Assistenziale ai team territoriali è fondamentale non solo per fornire quella qualità assistenziale data dalla multi professionalità, ma per il contributo che la CA dà nell'assicurare proprio la continuità dell'assistenza nell'arco delle 24 ore. In tale ottica diventa indispensabile far partire il progetto della figura infermieristica della CA che permetterebbe all'ambulatorio del MCA di aumentare notevolmente la sua potenzialità.

► **Fondamentale la formazione**

Se vogliamo avere una Continuità Assistenziale efficiente diventa basilare la formazione degli operatori, sia quella impartita sotto forma di "coaching" per far apprendere ai neoassunti l'organizzazione del servizio, inteso anche come conoscenza delle criticità e opportunità offerte dalle strutture sanitarie in un determinato distretto, sia come conoscenza clinica delle patologie riscontrabili nell'attività professionale. Questo aspetto appare facilmente risolvibile istituzionalizzando un semplice periodo di affiancamento dei neo MCA ai titolari prima di entrare effettivamente in servizio. Assolutamente necessaria è anche un'opportuna formazione sulla comunicazione con il paziente e con tutto il suo contesto familiare. Non bisogna dimenticare che la CA, a differenza della Medicina Generale, non si fonda sul rapporto fiduciario e quindi l'affinamento delle tecniche di comunicazione diventa dirimente

per poter gestire efficacemente la relazione col paziente. Questo aspetto può essere migliorato anche facendo stanziare il MCA in una determinata sede al fine di seguire con più continuità i cittadini afferenti a quel determinato territorio.

► **Informatizzazione necessaria**

Indispensabile è il ruolo dell'informatizzazione. Bisogna (e lo abbiamo come fatto proprio a Reggio Emilia, in collaborazione con la Regione) informatizzare la CA con un programma unico regionale accessibile da qualsiasi computer, *tablet* o *smartphone* (*web applications*), che non solo consenta di gestire il registro, ma di accedere al *patient summary* e a tutte le informazioni laboratoristiche, diagnostiche e terapeutiche del cittadino. Tutti questi aspetti organizzativi possono contribuire a diminuire quelle criticità provocate da condotte eccessivamente difensivistiche che penalizzano l'iniziativa dei Colleghi che si trovano a operare in queste prime linee assistenziali. Non dimentichiamo che questo lavoro di trincea è sottoposto a una smisurata sovraesposizione mediatica, a esagerate pressioni aziendali e a eccessive aspettative del cittadino.

► **Segmento da potenziare**

Inoltre la Continuità Assistenziale è vittima di un paradossale fenomeno dovuto alla crisi generale: in condizioni di crisi, in qualsiasi organizzazione, si va a potenziare proprio quel segmento che rappresenta un punto essenziale della struttura che assicura, non a caso, i livelli essenziali e ubiquitari di assistenza sanitaria. Nella CA invece da alcuni anni assistiamo al tentativo, da parte di

alcuni maldestri addetti ai lavori, di diminuirne le risorse, andando di fatto poi a penalizzarne la potenzialità assistenziale. Questo gioco al massacro - che si esplica strategicamente nel penalizzare il servizio per acuirne le criticità e avere la scusa per poterlo sopprimere - pare assolutamente insostenibile di fronte alla mancanza di un'alternativa assistenziale medica nella continuità dell'assistenza se non affrontando progetti che si rivelano ancora più costosi.

► **Mancano valutazioni attitudinali**

Purtroppo a causa di una serie di normative insufficienti non è prevista alcuna attività propedeutica all'ingresso nell'attività di continuità assistenziale: questo è il vero problema! Andando oltre, in quest'attività, che è sottoposta anche a carichi di responsabilità e di emozionabilità elevata, dovrebbe esistere anche la possibilità di poter introdurre delle necessarie e accurate valutazioni attitudinali. Non dimentichiamo che la Continuità Assistenziale e la vecchia 'guardia medica' hanno di fatto rappresentato quella formazione sul campo che ha forgiato generazioni di medici negli ultimi trent'anni. Il concetto di continuità dell'assistenza, che ha cambiato i contenuti del servizio alla luce della maggiore professionalità e complessità richiesta, deve essere adeguato mettendo il MCA nelle condizioni di lavorare in condizioni regolate da parametri di sicurezza, integrazione e adeguata formazione. Pare ormai anacronistico che persista tuttora un'autoformazione sul campo, ancor di più, se entriamo in una prospettiva lavorativa identificata dal ruolo unico.

Veneto, Ulss 22 e il governo sui generis del sistema di cure primarie

Un caso paradigmatico di governo amministrativo ai confini dell'autarchia che riguarda un Direttore Generale e la sua gestione aziendale

Lorenzo Adami
 Segretario Fimmg-Verona

Mi domando come possa esistere nel mondo della Sanità Veneta un governo autarchico di un Direttore Generale (DG) che ostacola le Disposizioni regionali, (tra l'altro molto innovative) sull'Assistenza Primaria, per imporre un suo modello che vedrebbe la Medicina di Famiglia ritornare alla logica del Dott. Tersilli: medici singoli, senza vincoli di massimale, accesso libero, senza ambiti territoriali di scelta, con orario diurno ridotto a 6 ore e senza alcun personale dedicato per servire meglio i cittadini.

Mi preme far presente che confonde (grave per un DG) l'orario di apertura minima dello studio previsto dall'ACN con l'orario di servizio del Mmg che oggi supera di gran lunga quello che pensa il DG Alessandro Dall'Ora. Il Mmg dell'Ulss 22 oggi, con una media di 1.300 assistiti a carico, svolgono un servizio che va dalle 8 alle 10 ore al giorno, servizio documentato dai flussi di volume degli accessi in studio e delle visite domiciliari. Abbiamo più volte ricordato a Dall'Ora che il più grande Ospedale pubblico dell'Ulss 22 sono le "Case della Gente", dove 2.000 pazienti cronici sono quotidianamente presi in carico dai Mmg senza le infrastrutture necessarie, con scarsità di personale e di

mezzi. Tutto ciò va a danno diretto dei Cittadini di questa Ulss che hanno visto, negli ultimi 5 anni, la chiusura di ben 4 Ospedali pubblici, che ha quasi raddoppiato il carico sanitario del Territorio. Ma l'ossessione di questo DG resta il risparmio a ogni costo.

Così, a fronte di milioni di attivo ogni anno, che il DG restituisce alla Regione, ricevendo plauso in cambio, i Cittadini dell'Ulss 22 di Bussolegno vengono progressivamente deupaperati:

- dei Nuclei di Cure Palliative per gli oncologici previsti dalla legge nazionale e regionale N 7 del 19/3/09 (tra l'altro finanziata) e dei necessari servizi domiciliari, spesso dequalificati da appalti a ribasso totale in barba alla qualità assistenziale;
- di una mancata Utap prevista nel piano di riconversione dell'Ospedale di Caprino Veronese (chiuso nel 2009 e finanziata);
- dei Servizi di decine di Medicine di gruppo e decine di Medicine di rete, e dell'unica Utap esistente in fase di smantellamento e realizzata con il piano di riconversione dell'Ospedale di Valeggio sul Mincio (oggi chiuso);
- degli screening sul cancro della mammella per ben 18 mesi.

► Azione legale e dubbi

Dopo aver trascinato questo DG al Tribunale del Lavoro di Verona, la domanda urgente che Fimmg pone alla Regione è: "Può un DG opporsi sistematicamente ai Dispositivi di Legge regionali e passarla liscia? Se la Regione dovesse rispondere di sì, aprirebbe un varco alla catastrofe in una Sanità pubblica, ex eccellente, che oggi rischia di vivere sulle glorie del passato. A fronte di questi tagli radicali dei servizi, le dichiarazioni annuali sui Piani di attuazione, comunicati in Regione dal DG, attestano (falsamente) che l'Ulss ha raggiunto tutti gli obiettivi assegnati relativi alle Cure Primarie. Troppo, troppo per non chiedere l'intervento degli Ispettori regionali. Siamo ancora in attesa di Provvedimenti della Regione Veneto. La mala sanità in questo caso non riguarda certo gli operatori della sanità.



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

Se il Mmg è negligente l'Asl paga i danni

È una sentenza destinata a fare storia quella della Cassazione Civile in tema di responsabilità. Con una ampia disamina ha affermato che le Asl sono responsabili per gli errori commessi dai convenzionati e quindi anche le Aziende devono risarcire i pazienti danneggiati

Le Asl sono responsabili civilmente per gli errori commessi dal Mmg (quindi anche dei pediatri di libera scelta, MCA e specialisti ambulatoriali) e quindi i pazienti danneggiati, oltre ad agire contro i medici stessi, possono farlo anche nei confronti dell'Asl di riferimento per ottenere il risarcimento. Lo ha stabilito una sentenza della Corte di Cassazione Civile (terza sezione, sent. n. 6243/2015) destinata a diventare una pietra miliare della giurisprudenza. Nella loro pronuncia i Supremi Giudici hanno fatto una ampia e precisa disamina della legislazione vigente che caratterizza il medico convenzionato/Asl e paziente-utente/Asl, concludendo che quando vi è una prestazione in convenzione, essa è espressione di quel dovere di assistenza che l'Asl deve fornire attraverso un proprio dipendente oppure mediante un medico "parasubordinato", ovvero il medico convenzionato.

► Ampio approfondimento

La Cassazione segnala che il Mmg esplica la propria attività in convenzione, solo previa instaurazione di specifico rapporto, di convenzionamento. A differenza del libero professionista il Mmg non viene pagato dal paziente/cliente, ma riceve il proprio compenso direttamente



dalla Asl. La Suprema Corte va oltre e conduce un ampio approfondimento del rapporto tra medico e paziente, in quanto anche l'indicazione di un medico "di fiducia", in realtà, avviene direttamente nei confronti della Asl, poiché questi è scelto da un apposito elenco e il medico non può rifiutare (salvo casi peculiari sorretti da giustificazione) la prestazione sanitaria in favore dell'utente del Ssn. In altre parole posto che l'assistenza medica prestata dal Mmg si configura come diritto soggettivo dell'utente del Ssn, questi è "creditore" nei confronti della Asl, la quale in quanto soggetto pubblico *ex lege* tenuto a erogare la prestazione, assume la veste di "debitore", avvalendosi poi di personale medico dipendente o in rapporto di convenzionamento.

► Il caso

La storia iniziò 18 anni fa quando un uomo di 58 anni tornato a casa

dopo aver fatto jogging, si accorse di non riuscire a muovere una mano e di aver dolore alla parte sinistra del corpo. La moglie allarmata chiamò il medico di famiglia e, non trovando nessuno, lasciò un messaggio sulla segreteria telefonica. Il medico richiamò solo a tarda sera e, dopo aver ascoltato il racconto, lo rassicurò consigliandogli di assumere un ansiolitico. Il giorno dopo la situazione non era migliorata e il medico si recò al domicilio, ma non si rese conto della situazione clinica. Soltanto a due giorni dal malore, dopo un ulteriore peggioramento, la moglie lo accompagnò all'ospedale Giovanni Bosco di Torino, dove gli diagnosticarono una ischemia cerebrale.

Ma per arginarne le conseguenze era ormai troppo tardi: sarebbe restato invalido e non autosufficiente fino alla morte nel 2011. Dal giorno della diagnosi iniziò anche una altrettanto travagliata vicenda giudiziaria. La prima sentenza del Tribunale di Torino del marzo 2008 condannò il Mmg al risarcimento dei danni a causa del suo comportamento negligente, in quanto una tempestiva diagnosi e un immediato trattamento farmacologico con aspirina avrebbe potuto contenere gli effetti dell'attacco ischemico. I coniugi tuttavia impugnarono la sentenza e fecero ricorso e iniziò la lunga storia processuale.

Il medico di famiglia paga l'Irap? Sì, no, forse

Solo una normativa ad hoc può risolvere le controversie sul pagamento o meno dell'Irap da parte dei Mmg che si avvalgono di collaboratori di studio. Questa la risposta della Commissione Economia e Finanza della Camera all'interrogazione posta dal Gruppo Sinistra Ecologia e Libertà

Secondo la Commissione, Economia e Finanza della Camera dalla disamina delle più recenti sentenze, emerge che la questione dirimente per risolvere le controversie sul pagamento o meno dell'Irap da parte dei Mmg è rappresentata dall'accertamento di elementi di fatto che provino la presenza o meno di un'autonoma organizzazione nell'ambito dell'attività del Mmg. Ma l'individuazione di tali elementi, atti a definire la sussistenza o meno di un'autonoma organizzazione, può avvenire solo con un eventuale intervento normativo e non in via amministrativa, come prevede la delega al Governo recante disposizioni per un sistema fiscale più equo, trasparente e orientato alla crescita. L'art. 11, comma 2, della Delega prevede che "Nell'ambito dell'esercizio della delega di cui al comma 1, il Governo, chiarisce la definizione di autonoma organizzazione, anche mediante la definizione di criteri oggettivi, adeguandola ai più consolidati principi desumibili dalla fonte giurisprudenziale, ai fini della non assoggettabilità dei professionisti, degli artisti e dei piccoli imprenditori all'imposta regionale sulle attività produttive (Irap)".

Questa, in sintesi, la risposta alla

richiesta del Gruppo Sinistra Ecologia e Libertà di emanare una circolare interpretativa chiarificatrice atta a superare tutti i contenziosi attualmente in corso.

► Troppe sentenze controverse

Non è facile dirimere la controversa questione inerente l'esclusione del presupposto impositivo dell'imposta regionale sulle attività produttive nei riguardi dei medici di famiglia che si avvalgono di collaboratori di studio. Troppe, diverse e contraddittorie sono state le pronunce della giurisprudenza sull'argomento. A fare da spartiac-



que la sentenza del 2001 (n. 156 del 26 maggio) della Corte Costituzionale che ha chiarito la differenza tra attività d'impresa e attività di lavoro autonomo. Bisogna aspettare il 2013 perché la Corte di Cassazione (sentenza n. 22020) affermi che il medico di medicina generale ha diritto al rimborso del tributo Irap in quanto la presenza presso lo studio dove esercita la professione di un dipendente non prova la sussistenza di una propria abituale "autonoma organizzazione". In conformità della suddetta sentenza della CC, la 27° Commissione Tributaria della Lombardia ha definito il Mmg "lavoratore parasubordinato pubblico" in quanto inserito in un sistema sanitario collettivo, e quindi privo di organizzazione autonoma e non assoggettabile al tributo Irap (sentenza n. 78/27/13). Ma nel corso del 2013 e del 2014 altre pronunce della Suprema Corte hanno asserito diversamente e anche l'orientamento delle Commissioni tributarie non è stato costante. Ed è proprio facendo leva sulla non univocità delle sentenze, soprattutto quelle inerenti la Suprema Corte, la Commissione Economia e Finanza ha stilato la propria risposta.

Piovono critiche sulla riforma della sanità Toscana

La contestazione maggiore riguarda l'accorpamento delle Asl che da 12 diventano 3. Per molti l'attuale riordino della sanità è destabilizzante e mina al cuore un sistema sanitario regionale giudicato tra i migliori, in nome di una sbandierata efficienza e qualità dei servizi

Dal 1° gennaio 2016, grazie alla riforma sanitaria regionale da poco varata, le aziende sanitarie Toscane da 12 diventeranno 3, una per ciascuna area vasta (Centro, Nord-Ovest e Sud-Est) e saranno la sede di attuazione della programmazione strategica regionale.

Secondo quanto dichiarato da **Luigi Marroni**, Assessore al Diritto alla Salute, la legge di riordino della sanità ha goduto di un'ampia e partecipata fase di ascolto e confronto, in cui sono stati coinvolti i professionisti, i cittadini, le associazioni. Ma considerando la protesta e il dissenso che si è levato contro questa riforma, forse l'ascolto è stato un po' deficitario. Sotto il mirino c'è *in primis* l'accentramento della programmazione nelle mani di tre super manager di area vasta e una catena di comando troppo corta. Non si tratterebbe di una riforma strategica, ma di aggiustamenti per gestire lo *status quo*, assunto come *status* ineludibile, in un'ottica di puro efficientismo economico-finanziario. In altre parole, il riordino della sanità Toscana minerebbe le fondamenta di un sistema sanitario regionale giudicato tra i migliori in Italia in nome di una sbandierata efficienza e qualità dei servizi.

A pensarla così **Gavino Macciocco**, già medico di famiglia e ora Docente di Politica Sanitaria presso il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Firenze Edoardo Manzoni. Scrive il professore sul sito www.saluteinternazionale.it: "Una radicale riforma, fatta in maniera frettolosa e superficiale, senza alcun effettivo coinvolgimento degli attori interessati, dai sindaci ai professionisti, alle autorità accademiche. Di qui la dura opposizione dei rettori delle tre università toscane e di alcuni sindacati medici. Di qui lo sconcerto e la demotivazione degli operatori sanitari. Eppure si procede spediti".



► Parola d'ordine: razionalizzare

L'obiettivo strategico della riforma, dichiarato dalla Giunta Regionale, è quello di "Evitare duplicazioni, sprechi di risorse, volumi di attività inadeguati, insufficiente utilizzo delle tecnologie". Più che un intento sembrerebbe un'ammissione di colpa: "A ben vedere - sottolinea Macciocco - si tratta di una clamorosa, seppur involontaria, ammissione di inerzia e di impotenza del governo della sanità regionale degli ultimi dieci anni (con Rossi, prima assessore alla sanità, poi presidente della Regione) dato che dal 2005 (legge regionale n. 40) erano stati istituiti i Comitati di area vasta che avevano il compito di attuare la programmazione interaziendale di area vasta con lo scopo, appunto, di eliminare duplicazioni, inefficienze e sprechi. La programmazione di area vasta non è mai decollata perché è mancato un robusto sistema di programmazione regionale, un monitoraggio assiduo e puntuale dei processi produttivi, la capacità d'intervenire tempestivamente nei momenti di crisi e nelle aree di debolezza. Funzioni e operazioni che richiedono all'interno dell'assessorato alla sanità la presenza di una struttura tecnica solida, competente e autorevole, di cui da anni si sono perse le tracce".

Medici sentinella orientati all'advocacy

Modificare gli esiti di politiche pubbliche che hanno un impatto diretto sulla vita delle persone: il medico sentinella orientato all'advocacy può svolgere un ruolo fondamentale, nello specifico sul tema della tutela della salute e ambiente

Roberto Romizi

Presidente Associazione Medici per l'Ambiente (ISDE Italia)

È una esperienza esemplare quella dei "Sarcomi di Mantova". Alla fine del 1997, la collega Gloria Costani, Mmg, individua 5 diagnosi infauste di sarcoma dei tessuti molli, mentre il Registro tumori della Regione Lombardia fissava per quell'angolo del mantovano in oggetto un "rischio atteso" di sarcoma dei tessuti molli inferiore ad un caso. La causa veniva ipotizzata nell'inceneritore dell'Enichem ex Montedison, il più grande stabilimento italiano di stirene, derivato base per la fabbricazione di materiali plastici.

► Definizione

Una "Rete di Medici Sentinella" è principalmente una Rete di Mmg o pediatri di libera scelta, la cui funzione è quella di monitorare incidenza, prevalenza e progressione di una malattia o di una serie di patologie nel tempo in gruppi di popolazione o in zone geografiche prestabilite. Le esperienze fino ad ora hanno riguardato quasi esclusivamente la rilevazione di diverse patologie tra cui diabete, influenza e AIDS. Il medico sentinella è una fonte informativa sulla salute, è l'unico che può rendere disponibili i dati in maniera tempestiva ed è capace di monitorare la popolazione oggetto di sorveglianza.

La criticità principale per una rete di Mmg/Pls sentinella è quella di muoversi nell'attuale contesto burocratico-organizzativo che non permette di fatto una reale possibilità operativa. Tenuto conto di quanto incide l'impatto dell'ambiente sulla salute, i Mmg/Pls devono occuparsi di ambiente. Si stima che il 24% delle malattie e il 23% delle morti possa essere attribuito ai fattori ambientali e che più di un terzo delle patologie nei bambini è dovuto a fattori ambientali modificabili.

Il Mmg/Pls si occupa di tutti i problemi di salute, non solo di malattie, ma anche di prevenzione e promozione della salute, informazione, educazione, difesa del paziente con un approccio scientifico, integrato e orientato alla comunità.

Ha anche la responsabilità sulla salute della comunità in cui vive e può migliorare lo stato di salute dei pazienti contestualizzato alle criticità locali con un'azione semplice, veloce, poco costosa ed efficace.

► Principio di precauzione

L'epidemiologia arriva sempre troppo tardi. Non c'è considerazione del "principio di precauzione": approccio alla gestione dei rischi che si esercita in una situazione d'incertezza scienti-

fica, che reclama un'esigenza d'intervento di fronte a un rischio potenzialmente grave, senza attendere i risultati della ricerca scientifica.

Il principio contrasta l'atteggiamento di "stare a vedere cosa succederà prima di prendere provvedimenti" per non turbare interessi in gioco diversi da quelli di salute.

"Nelle aree a rischio le attività potenzialmente pericolose vengono comunque permesse, dato che le regole della scienza tradizionale richiedono forti evidenze per individuare l'effetto dannoso.

Questo conservatorismo scientifico è favorevole ai promotori di attività o tecnologie potenzialmente pericolose, in quanto la ricerca non è in grado di produrre dati sufficienti a dimostrare il rischio.

Quando esiste una forte incertezza circa i rischi e i benefici la decisione deve tendere più verso l'estremità della cautela per l'ambiente e la salute pubblica. Oggi le agenzie governative sono poste nella condizione di dover attendere la chiara dimostrazione del danno, prima di poter intervenire. Per i medici trasformare l'approccio in modo precauzionale è pienamente in linea con l'idea fondamentale della pratica di Sanità Pubblica".

I limiti di legge, che sono sempre calcolati su individui adulti, non tute-

lano in modo certo la salute: non esiste un effetto soglia, ossia una concentrazione al di sotto della quale non si registrano effetti sulla salute e si ha così il problema del rischio accettabile.

Il Mmg/Pls interviene a vari livelli: come informatore ed educatore, come esempio di comportamento, come ricercatore. Può essere partecipante e/o promotore di interventi o sessioni dedicate a fattori di rischio ambiente-correlati all'interno di congressi organizzati da Società Scientifiche o di iniziative culturali, e ancora come promotore di iniziative volte a stimolare i politici e le istituzioni.

► **Profilo del medico sentinella orientato all'advocacy**

In tale direzione si muove l'advocacy, che consiste nell'uso strategico di informazioni e altre risorse (economiche, politiche, ecc.) per modificare decisioni politiche e comportamenti collettivi ed individuali allo scopo di migliorare la salute di singoli o comunità. L'advocacy consiste nello sforzo di modificare gli esiti di politiche pubbliche o di decisioni allocative che hanno un impatto diretto sulla vita delle persone.

Il medico sentinella orientato all'advocacy può dunque svolgere un ruolo fondamentale in alcune specifiche decisioni/direzioni.

Può orientare l'autorità decisionale, produrre conoscenze adeguate non ha infatti impatto sulla salute finché queste non sono trasferite efficacemente ai decisori politici.

Domande dei politici, come "qual è il rischio posto da questa attività? È significativo? Qual è il rischio accettabile?", focalizzano l'attenzione sulla quantificazione di un potenziale pericolo piuttosto che sulla prevenzione, occorre spostare l'attenzione

e formulare domande come: "L'attività proposta è necessaria? Quanta contaminazione possiamo evitare, pur raggiungendo gli stessi obiettivi previsti? Esistono alternative che escludono del tutto il pericolo?".

Può adottare, oltre al "principio di precauzione", quello di "responsabilità", cioè accettare il dovere di informare e impedire l'occultamento di informazioni su possibili rischi per la salute. Può favorire il metodo e la cultura della integrazione nei vari settori e discipline, promuovendo azioni di collaborazione tra associazioni, movimenti, comitati di cittadini, partiti politici e le istituzioni preposte alla promozione e alla protezione del binomio ambiente-salute. Può rappresentare il punto di raccordo tra la popolazione e le istituzioni in quanto punto di riferimento dei propri pazienti e divenire così il mediatore dei conflitti ambiente-salute correlati e quindi dare gli strumenti culturali e di critica sanitario-ambientale per orientare il territorio. L'alleanza tra organismi governativi e organizzazioni non governative è strategica e reciprocamente vantaggiosa, in ragione delle differenti e complementari specificità e modalità d'azione: creare, insomma, una rete che riesca a condizionare le istituzioni.

► **Percorsi di formazione**

Nel 2006, con il "Documento Ambiente", FNOMCeO e ISDE Italia promossero un progetto comune per affermare il ruolo della categoria medica nella tutela del diritto individuale e collettivo alla salute e ad un ambiente salubre.

Più recentemente ARS Toscana, ARPAT, ISDE Italia e ISS hanno realizzato un percorso di formazione e aggiornamento del Mmg. Obiettivi strategici di tale progetto sono stati:

- promuovere la conoscenza delle evidenze scientifiche disponibili sull'impatto sanitario dell'inquinamento ambientale e di trasferire adeguati strumenti d'intervento agli operatori sanitari e ambientali, ai decisori e stakeholder, in particolare ai Mmg;
- costruire un processo formativo sul campo che metta in collegamento le cure primarie con i settori della epidemiologia ambientale e dell'ambiente, presenti a livello aziendale, regionale e nazionale;
- analizzare il ruolo del Mmg: individuale (dare risposte ai pazienti) e di ricerca (gestire momenti di monitoraggio: i Mmg devono essere in rete, divenire medici sentinella, diventare il nodo di un sistema nel territorio);
- avere anche un ruolo di comunicazione verso la popolazione.

Per realizzare la rete è necessario:

- identificare e coinvolgere le organizzazioni dei Mmg/Pls: contattare le rispettive società scientifiche per un accordo formale;
- definire la/e patologia/e da prendere in considerazione;
- garantire semplicità e rispetto degli standards attualmente in uso nei pacchetti software delle cartelle cliniche informatizzate;
- organizzare i flussi centrifugo e centripeto, cioè i dati che afferiscono ad ISDE che si rapporta con la cabina di regia costituita anche da FNOMCeO e le società di Mmg e Pls;
- organizzare gli incontri.



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

Vaccinazioni tra responsabilità, rischio e rimpianto

Quando le vaccinazioni erano per legge obbligatorie i genitori, specie le mamme, si sentivano deresponsabilizzati in partenza per eventuali effetti avversi, peraltro accettati e quasi fatalmente messi nel conto. Oggi invece la volontarietà ha enfatizzato la percezione della responsabilità individuale per l'adesione alla campagna vaccinale e il conseguente rammarico in caso di problemi

Giuseppe Belleri
 Medicina Generale
 Flero (BS)

Le vaccinazioni sono sempre al centro dell'interesse e del dibattito pubblico. Due fatti hanno riaperto la querelle sugli effetti avversi dei vaccini, specie quello polivalente per il morbillo, accusato di essere una delle cause dell'autismo: da un lato una ricerca demoscopica statunitense ha dimostrato che il 54% del campione intervistato è favorevole alle vaccinazioni anche se 10 anni fa tale percentuale era di 10 punti superiore, mentre il numero dei contrari è cresciuto specularmente fino al 15%. Dall'altro lato, sul piano epidemiologico, si segnala un incremento dei casi di morbillo in Europa Occidentale, mentre la cronaca ha registrato la morte di una bimba romana non vaccinata (figlia di una coppia di medici) per le complicanze neurologiche della malattia.

Se i genitori decidessero solo in modo freddo e distaccato, a mo' di statistici bayesiani, non si porrebbe la questione del calo delle vaccinazioni nei bambini, perché il beneficio atteso è inequivocabilmente a favore della vaccinazione, seppure con diverse sfumature statistiche.

Tra gli addetti ai lavori ci si interroga sulle motivazioni che sempre più spesso spingono i genitori a rifiutare di vaccinare i propri piccoli, e sulle dinamiche psicologiche alla base di tale decisione, nonostante i dati sul rischio di gravi complicanze da morbillo come la

temibile encefalite. Alla base di questa scelta vi è, a mio parere, un'asimmetria del giudizio probabilistico e una distorta percezione degli effetti avversi della vaccinazione, evento "artificiale", rispetto al fatto "naturale" della malattia. Aderendo alla proposta di vaccinazione il genitore espone deliberatamente e consapevolmente il proprio figlio a un concreto rischio, sebbene molto piccolo; al contrario rifiutando la vaccinazione proietta lo speculare probabilità di contrarre la malattia in un futuro indefinito e aleatorio, com'è appunto il contagio. Di contro la probabilità di gravi complicanze della malattia è più elevata degli effetti avversi da vaccino, a parte l'autismo mai dimostrato; nei confronti delle prime però i genitori non avvertono alcun tipo di responsabilità diretta, che invece peserebbe in caso di effetto collaterale del vaccino.

► Emotività e accettazione del rischio

È chiaro che è in gioco un *bias* di valutazione probabilistica e temporale del rischio condizionato in modo preponderante dall'ansia per la messa a repentaglio qui e ora del benessere del "cucciolo", per via dei temuti effetti collaterali del vaccino. Come suggerisce la psicologia evoluzionistica di fronte a emozioni profonde e ancestrali, come la paura, c'è poco spazio

per considerazioni e argomentazioni razionali, specie di natura probabilistica come il concetto di rischio, spesso fonte di equivoci e *bias* valutativi. Sulla bilancia decisionale a favore del rifiuto della vaccinazione pesa la generale avversione per il rischio in sinergia con due elementi concomitanti:

- da un lato il sentimento di anticipazione del rammarico e del rimpianto per il paventato, ma fino a ora indimostrato, effetto avverso del vaccino sul lungo periodo (l'autismo);
- dall'altro la valutazione distorta dei noti effetti collaterali dei vaccini, in genere transitori e reversibili come febbre elevata, malessere ecc., ma erroneamente assimilati a quelli avversi più gravi e irreversibili, per fortuna rarissimi.

Infine c'è un dato storico e culturale da non sottovalutare: quando le vaccinazioni erano per legge obbligatorie i genitori, specie le mamme, si sentivano deresponsabilizzati in partenza per eventuali effetti avversi, peraltro accettati e quasi fatalmente messi nel conto. Oggi invece la volontarietà della vaccinazione ha enfatizzato la percezione della responsabilità individuale per l'adesione alla campagna vaccinale e il conseguente rammarico in caso di problemi. A questo proposito si può quasi evocare il rischio di un effetto perverso e controintuitivo del principio di autonomia, del consenso informato e della responsabilizzazione individuale sulle decisioni riguardanti la propria salute.

Per aderire con convinzione alla proposta di vaccinazione, ad esempio anti-morbillo, occorre superare quella sorta di asimmetria

probabilistica e "causale", già accennata, che distingue la vaccinazione dall'evento malattia. Se è vero che le mamme non sbagliano mai, parafrasando il titolo del libro del neuropsichiatra Bollea, in questo tipo di scelta le emozioni segnalano una differenza probabilistica tra i due eventi non irrilevante: sui piatti della bilancia decisionale pesano, da un lato, un evento attuale e certo (la vaccinazione) che comporta un rischio immediato di effetti avversi - potenzialmente gravi, seppur rarissimi - mentre sull'altro piatto troviamo un evento futuro e incerto (l'eventuale contagio della malattia) che a sua volta espone a una probabilità di complicazioni, ancor più aleatoria e improbabile rispetto al contagio stesso. Il confronto tra le due opzioni è evidentemente influenzato da un'asimmetria statistica e fenomenologica di base, che gioca a sfavore della decisione deliberata di aderire alla proposta di vaccinazione, *versus* un'ipotetica e futura malattia con complicazioni, più o meno probabile e lontana nel tempo.

Nel superamento "razionale" della discrasia tra l'esposizione al rischio di effetti avversi, qui e ora, e un beneficio futuro del vaccino, ma aleatorio, devono essere considerati gli effetti sovraindividuali ed "ecologici" della campagna vaccinale, ovvero le cosiddette externalità positive, così definite dall'economia sanitaria.

► Le evidenze empiriche

Grazie alla vaccinazione di massa alcuni virus sono stati di fatto eradicati. In medicina hanno poco spazio i giudizi definitivi, irrevocabili e tanto meno una presunta

certezza scientifica; contano solo le evidenze empiriche e i dati di fatto, dai quali è doveroso partire per formulare valutazioni ponderate e razionali. Nessuno pretende di avere verità assolute e indiscutibili e tanto meno si illude e illude la gente che possa esistere il rischio 0, ad esempio di effetti collaterali a fronte di un'efficacia garantita a priori e senza alcun rischio. Forse coloro che contestano i vaccini sono invece convinti che esista una (presunta) scienza assoluta e deterministica, garante di esiti incontrovertibili priva di effetti collaterali, imprevisi.

Accanto ai dati di fatto empirici esistono le immagini/rappresentazioni della realtà, frutto di costruzioni e credenze culturali e sociali condivise, ma spesso slegate dai fatti stessi; ad esempio, riguardo alle vaccinazioni, i dati di empirici le accreditano tra le pratiche mediche con il più solido bagaglio di prove di efficacia. Peraltro basta aver seguito un solo assistito affetto da esiti di poliomielite per rendersi conto della portata storica dei vaccini e dei loro spettacolari effetti sulla salute pubblica e sul benessere individuale, specie dei più piccoli.

Infine si consideri l'importanza dell'immunizzazione di massa nei cosiddetti Paesi in via di sviluppo: se solo in Africa si riuscisse a vaccinare tutta la popolazione infantile, contro le principali malattie infettive, si salverebbero tantissime vite umane!

Il testo completo dell'articolo è consultabile su <http://blog.libero.it/cureprimarie>

AGGIORNAMENTI



■ DOLORE NEUROPATICO

Acido alfa-lipoico, una molecola dalle molte potenzialità

■ DISLIPIDEMIE

Progressi nella terapia ipocolesterolemizzante

■ GASTROENTEROLOGIA

Approccio enzimatico al discomfort intestinale

■ IMAGING

Diagnosi 3D del tumore della prostata

■ OTORINOLARINGOIATRIA

Ruolo dei biofilm batterici nelle infezioni naso-faringee

■ PATOLOGIA TROMBOTICA

Determinanti e predittori di ictus ischemico nei giovani

■ PNEUMOLOGIA

Come migliorare l'efficacia del trattamento di asma e BPCO

■ DOLORE NEUROPATICO

Acido alfa-lipoico, una molecola dalle molte potenzialità

Scoperto nel 1937, l'acido alfa-lipoico (ALA), noto anche come acido tioctico, è un importante micronutriente che manifesta anche varie attività farmacologiche e proprietà antiossidanti. A differenza di altre vitamine, ALA esercita un'attività antiossidante sia nella forma ridotta che in quella ossidata. La forma ridotta di acido (acido 6,8-dimercaptocaprillico) diidrolipoico può direttamente rigenerare ascorbato grazie al suo basso potenziale redox (-0.32 V), ed è in grado di rigenerare tioli endogeni coinvolti nei sistemi fisiologici antiossidanti redox, come cisteina e glutazione.

La coppia redox alfa-lipoico/diidrolipoico è covalentemente legata ad un residuo di lisina, formando un lipoa-mide essenziale, che funziona come coenzima per la subunità E2 di quattro complessi mitocondriali multi-enzimatici, per esempio piruvato deidrogenasi. Dopo la somministrazione, ALA viene ridotto, ad opera di vari enzimi intracellulari, e rilasciato nel microambiente extracellulare sotto forma del suo principale metabolita, l'acido diidrolipoico (DHLA).

La forma racemica di ALA viene utilizzata come nutraceutico, ma in molti Paesi è stata registrata come farmaco vero e proprio. Sono dispo-

nibili numerose conferme che indicano come una dose di acido lipoico di 600 mg/die per tre mesi può ridurre significativamente la formazione di idroperossidi lipidici, aumentando la concentrazione citosolica di glutazione e i livelli di vitamina C ed E; a queste azioni si aggiunge anche la capacità di prevenire gli effetti tossici che la perdita di questi composti vitaminici può indurre. Il trattamento con ALA riduce lo stress ossidativo in soggetti sani e nei pazienti diabetici, e induce l'espressione di antiossidanti cellulari e di enzimi come catalasi, glutazione reduttasi, glutazione-S-transferasi e adenina nicotinamide dinucleotide fosfato (NADPH). Una quantità crescente di dati dimostra che ALA interagisce specificamente con i meccanismi di citoprotezione cellulare (1).

Un problema legato all'uso di ALA è correlato alla necessità di migliorare quantitativamente la biodisponibilità (limitata al 30% per effetto di primo passaggio epatico) e l'instabilità cui fa seguito la polimerizzazione. Problema che la tecnologia ha consentito di superare mediante la realizzazione di formulazioni che, di fatto, consentono un rapido e maggiore assorbimento di ALA.

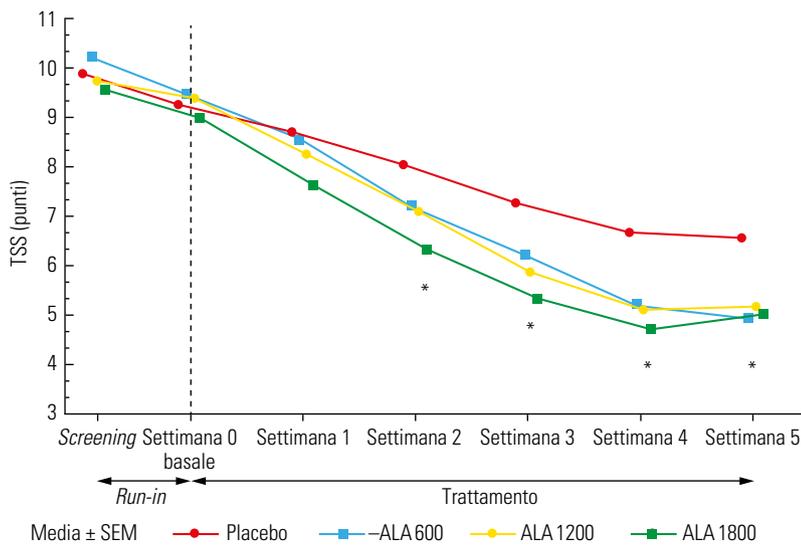
Farmacologicamente, ALA è in grado di migliorare il controllo glicemico, agire favorevolmente sulle complicanze del diabete mellito, migliorare i sintomi della neuropatia periferica e contrastare la tossicità dei metalli pesanti (1).

► Impieghi terapeutici nella polineuropatia diabetica

Nel loro insieme, queste azioni fanno di ALA un importante alleato nella terapia della polineuropatia diabetica, una condizione che rappresenta uno dei grandi problemi sanitari di questi pazienti. Il dolore neuropatico coinvolge il 16% dei pazienti con diabete e determina un sostanziale impatto sulla qualità della vita, con pesanti interferenze sul sonno e sulla capacità di vivere una quotidianità serena e soddisfacente. Partendo dai risultati di una metanalisi condotta su oltre 1250 pazienti diabetici con polineuropatia distale simmetrica, da cui è emerso che un trattamento con ALA alla posologia di 600 mg/die iv per 3 settimane ha ridotto in misura clinicamente significativa il dolore, le parestesie e l'intorpidimento, è stato condotto lo studio SYDNEY 2, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha coinvolto 181 soggetti diabetici. I pazienti hanno ricevuto una dose orale giornaliera di ALA di 600 mg (n = 45, ALA600), 1.200 mg (n = 47, ALA1200), e 1.800 mg (n = 46, ALA1800) o placebo (n = 43) per 5 settimane. L'outcome primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale del Total Symptom Score (TSS), compreso dolore lancinante,

Figura 1

Livelli medi del TSS durante lo studio



* $p < 0.05$ per ALA600, ALA1200, ALA1800 vs placebo

Ziegler D, et al. *Diabetes Care*, 2006

dolore bruciante, parestesie, intorpidimento e insensibilità dei piedi (2).

Miglioramento del quadro clinico

Il TSS medio è diminuito in media di 4.9 punti (51%) in ALA600, di 4.5 (48%) in ALA1200, e di 4.7 (52%) in ALA1800, confrontato con una riduzione di soli 2.9 punti (32%) nel gruppo placebo ($p < 0.05$ vs placebo, per tutti i gruppi). I tassi di risposta corrispondenti (riduzione del 50% del TSS) sono stati, rispettivamente, 62%, 50%, 56%, e 26% (figura 1). Tutti i pazienti trattati con ALA hanno indicato miglioramenti significativi del dolore bruciante e lancinante, esprimendo una valutazione globale di efficacia (tabella 1). Poiché le analisi di sicurezza hanno evidenziato un aumento dose-dipendente di nausea, vomito e vertigini, senza che ciò fosse affiancato da un incremento di efficacia, gli autori sottolineano tale aspetto come determinante nella gestione terapeutica di questi pazienti, nei quali la posologia di 600 mg/die rappresenta la dose più appropriata a garantire un buon equilibrio tra un'efficacia clinicamente rilevante e una tollerabilità ottimale (2).

Tabella 1

Valori basali e variazioni dei singoli sintomi dopo 5 settimane di terapia con ALA a diversi dosaggi^o

| | | Placebo | ALA600 | ALA1200 | ALA1800 |
|-------------------|------------|---------|--------|---------|---------|
| Dolore lancinante | Basale | 2.21 | 2.32 | 2.38 | 2.03 |
| | Variazione | -0.83 | -1.40* | -1.56* | -1.46* |
| Dolore bruciante | Basale | 2.11 | 2.21 | 2.17 | 2.15 |
| | Variazione | -0.50 | -1.32* | -1.09* | -1.15* |
| Parestesia | Basale | 2.21 | 2.32 | 2.12 | 2.17 |
| | Variazione | -0.80 | -1.16* | -0.85 | -1.12 |
| Intorpidimento | Basale | 2.74 | 2.58 | 2.73 | 2.67 |
| | Variazione | -0.79 | -0.97 | -0.99 | -0.98 |

^o I valori negativi indicano miglioramento. Valori medi; * $p < 0.005$ vs placebo

Ziegler D, et al. *Diabetes Care*, 2006

Bibliografia

1. Fantozzi R. Acido alfa-lipoico: quando la formulazione può fare la differenza. *GIOT* 2014; 40: 1-5.
2. Mignini F, et al. Single dose bioavailability and pharmacokinetic study of an innovative formulation of α -lipoic acid (ALA600) in healthy volunteers. *Minerva Med* 2011; 102: 1-8
3. Ziegler D, et al. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-2370

■ DISLIPIDEMIE

Progressi nella terapia ipocolesterolemizzante

Negli ultimi anni si stanno presentando all'orizzonte nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti, con meccanismi d'azione completamente innovativi. Gli inibitori di PCSK9 si stanno affacciando sulla scena terapeutica per il trattamento dell'ipercolesterolemia LDL, lasciando intravedere la possibilità di migliorare ulteriormente (e in maniera molto significativa) la cura di diverse popolazioni di pazienti, in particolare quelli a elevato rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia primaria, quelli con ipercolesterolemia familiare eterozigote e pazienti intolleranti alle statine.

“Per una serie di motivi - spiega **Marcello Arca**, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche dell'Università “Sapienza” di Roma - abbiamo un non raggiungimento dei target ottimali in diverse popolazioni di pazienti, sia a rischio cardiovascolare intermedio sia a rischio elevato o elevatissimo, per scarsa aderenza o non tolleranza dei farmaci”. Per questo, pur avendo già ottenuto risultati molto importanti, in particolare con le statine, la ricerca sugli agenti ipocolesterolemizzanti non si è mai fermata. Gli studi realizzati finora sugli inibitori di PCSK9 stanno dando pienamente ragione alle aspettative, mostrando

tassi di riduzione del colesterolo LDL (C-LDL), in aggiunta alla terapia con statine, veramente notevoli.

L'ultimo studio pubblicato è il trial “ODYSSEY Long Term”, comparso sull'edizione online del *New England Journal of Medicine* (NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoA1501031) prima della versione cartacea.

► ODYSSEY Long Term

Il trial, in doppio cieco, ha incluso 2.341 pazienti con ipercolesterolemia ad alto rischio cardiovascolare non adeguatamente controllati con terapia ipolipemizzante e ha confrontato alirocumab, somministrato tramite iniezione sc ogni due settimane alla dose di 150 mg, con placebo. Tutti i pazienti ricevevano la massima dose tollerata di statine e altri eventuali ipolipemizzanti, quindi si trattava di pazienti già sottoposti al migliore trattamento disponibile.

Rispetto al placebo, alirocumab ha determinato dopo 24 settimane di trattamento, una riduzione altamente significativa dei livelli di C-LDL del 62% ($p < 0.001$) e tale differenza si è mantenuta costante anche a 78 settimane.

Il 79.3% dei pazienti trattati con aliro-

cumab ha raggiunto il target pre-specificato di LDL di 70 mg/dL alla settimana 24 rispetto all'8.0% di pazienti nel gruppo placebo ($p < 0.001$). Un'analisi post-hoc ha calcolato che il tasso di eventi cardiovascolari maggiori (mortalità coronarica, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico fatale e non fatale o angina instabile richiedente il ricovero) è stato significativamente più basso rispetto al placebo (1.7% vs 3.3%), con una riduzione del 48% ($p = 0.02$).

Alirocumab è un anticorpo monoclonale sperimentale completamente umano che blocca PCSK9, proteina che riduce la disponibilità di recettori LDL sugli epatociti: i recettori che captano il colesterolo circolante nel sangue non vengono quindi più distrutti e possono continuare a trasportare il C-LDL all'interno del fegato, riducendo la colesterolemia. Inoltre, l'inibizione della PCSK9 viene valutata come meccanismo complementare per ridurre il colesterolo LDL in combinazione all'uso di statine. Degli altri studi del programma di ricerca clinica su alirocumab attualmente in corso, il più ampio e rilevante è lo studio ODYSSEY Outcomes, previsto su 18mila pazienti con l'obiettivo di valutare l'effetto del farmaco sul verificarsi di eventi cardiovascolari.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Marcello Arca

■ GASTROENTEROLOGIA

Approccio enzimatico al discomfort intestinale

Il discomfort intestinale trova il suo movente eziopatogenetico nella presenza di zuccheri indigeriti a livello del colon a causa di una carenza di enzimi specifici, con conseguenti fenomeni irritativi. Si formano conseguentemente gas intestinali e acidi grassi a catena corta che inducono onde propulsive ad alta pressione, gonfiore, transito accelerato, dolore, flatulenza, diarrea episodica. Il corteo sintomatologico viene riferito in prevalenza da soggetti di sesso femminile, di età compresa fra 30 e 65 anni, attivi nel lavoro o in famiglia. Soggetti che chiedono aiuto al medico di medicina generale perché il

quadro clinico ha una forte influenza negativa sulla qualità della vita e sulla quotidianità.

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

Le risposte alle richieste del paziente

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

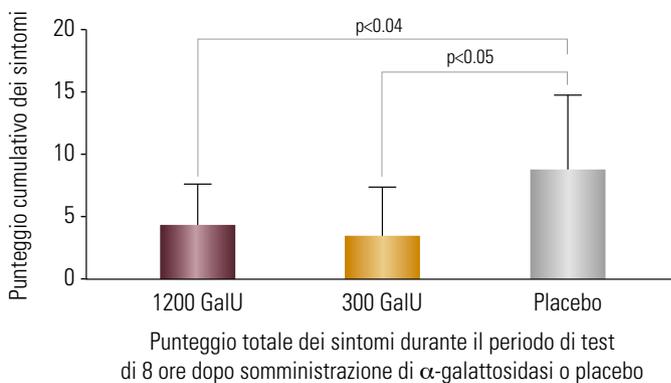
Assai diverso è invece l'approccio sostitutivo, che, grazie alla somministrazione degli enzimi carenti, ripristina una efficiente ed efficace attività digestiva: alfa-galattosidasi e beta-galattosidasi.

Entrambi gli enzimi sono di origine estrattiva, dall'*Aspergillus niger* (alfa-galattosidasi) e dall'*Aspergillus oryzae* (beta-galattosidasi), controllati tarati e purificati. La somministrazione, all'inizio dei pasti principali (o se si devono assumere alimenti inadatti), è subito efficace, perché agisce prima che l'alimento raggiunga il colon.

L'efficacia della supplementazione è validata da due studi. Il primo ha confermato l'efficacia della somministrazione di 300 GalU, o di 1200 GalU, sull'emissione di H₂ al Breath test e sulla gravità della sintomatologia classica (gonfiore, dolore, flatulenza, diarrea) (*Dig Dis Sci* 2007; 52: 78-83) (figura 1). Un secondo studio ha riportato la riduzione del sintomo gonfiore, evidente anche con una bassa dose di beta-galattosidasi; altrettanto significativo l'effetto sugli altri sintomi (dolore, flatulenza, diarrea) (*Eur J Clin Invest* 2008; 38: 835-44).

Figura 1

La terapia enzimatica sostitutiva migliora il discomfort



■ IMAGING

Diagnosi 3D del tumore della prostata

Il tumore della prostata è la più frequente neoplasia nell'uomo. Raro prima dei 40 anni, la sua incidenza aumenta progressivamente con l'età: si calcola che nel corso della vita il rischio di sviluppare un carcinoma prostatico clinicamente evidente sia pari a circa il 15%.

“La diagnosi del carcinoma prostatico è sempre stata resa difficile dal fatto che le tecniche d'immagine non lo vedono: ecograficamente il tumore della prostata ha lo stesso aspetto del tessuto normale e quindi il principio 'vedo il tumore-pungo-faccio la biopsia' non è mai stato valido”, spiega **Paolo Puppo**, Responsabile dell'Unità di Urologia Oncologica e Mininvasiva dell'Istituto Clinico Beato Matteo di Vigevano (PV).

È noto infatti che per eseguire una biopsia è necessario basarsi su un'immagine ecografica, che tuttavia non è in grado di mostrare visivamente la distinzione tra il tessuto sano e l'eventuale tessuto tumorale: per avere un risultato sufficientemente attendibile deve essere effettuata un sorta di “mappa” della prostata prelevando un numero elevato di campioni di tessuto. In questo modo non c'è la possibilità di verificare l'effettiva collocazione spaziale dei prelievi: non esiste cioè un siste-

ma per essere sicuri da un lato di non fare la biopsia più volte nello stesso punto e dall'altro di non arrivare a tracciare intere zone della prostata.

► 3D e nuovi software

A questo problema si sta ovviando con l'adozione di ecografi tridimensionali e con l'uso di software in grado di simulare, ricostruire e registrare il percorso dell'ago all'interno della prostata. La nuova tecnologia, disponibile presso l'Istituto Clinico Beato Matteo, consente di avere un controllo di qualità del prelievo e la ragionevole certezza di aver effettuato un valido mappaggio della prostata.

Approfondisce ancora Paolo Puppo: “Possiamo fare un mappaggio con le tecniche tridimensionali che copre la totalità della ghiandola; in più abbiamo le informazioni che ci dà la RM, che sono importanti per stabilire un target - e quindi pungere selettivamente quella zona - ma ancora più importanti in caso di negatività. La vera novità è che, se una RM ben fatta e ben letta è negativa, le probabilità di avere un Ca della prostata significativo clinicamente (ovvero pericoloso per la vita) sono circa del 5%; quindi invece di fare la biopsia subito si può aspettare, tenere sotto

controllo il paziente e farla eventualmente in un secondo tempo”. Per avere valore di esame discriminante, la RM deve essere eseguita con macchine di ultima generazione 1,5 T, come quella appena installata al Beato Matteo, con l'utilizzo di una bobina endorettale, e interpretata da radiologi e urologi esperti.

Un'ulteriore tecnologia è in grado di trasferire le informazioni della RM all'ecografo mentre viene effettuata la biopsia. In caso RM positiva, che indica zone sospette, un particolare software, detto di “fusione elastica”, è in grado di fondere i dati di elevatissima sensibilità della risonanza sull'immagine ecografica tridimensionale, rendendo possibile non solo un mappaggio chiaro della prostata, ma anche la visione del tessuto tumorale differenziato dal tessuto sano nel momento in cui esegue la biopsia (target). Questo consente di concentrare la biopsia sulle zone sospette, aumentando significativamente l'accuratezza diagnostica, evitando esami inutili. Si vede il tumore, lo si punge con elevatissima precisione e quindi la biopsia diventa simile a quella realizzata per altre neoplasie, come quelle della mammella, permettendo di eseguire più biopsie utili che inutili, risparmiando al paziente disagi e ansie.



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

■ OTORINOLARINGOIATRIA

Ruolo dei biofilm batterici nelle infezioni naso-faringee

“Un naso che non ventila è un naso che si infetta e infetta le zone limitrofe (seni paranasali, orecchio medio, faringe, laringe)”. Esordisce così **Matteo Gelardi**, Otorinolaringoiatra e Citologo Nasale del Policlinico Universitario di Bari, affrontando il tema delle forme ricorrenti e/o croniche, per lo più batteriche, secondarie alla mancata guarigione delle infezioni acute, alla cui origine vi sono cause sistemiche (immunodeficienze) e locali (rinite allergica, deviazioni

settali, ipertrofia adenotonsillare, poliposi nasale).

► **Biofilm batterici**

“Nell’ambito delle ricorrenze infettive, da circa un decennio si dà molta importanza ai biofilm batterici, ovvero batteri che, trovandosi in condizioni favorevoli, iniziano a produrre una matrice esopolisaccaridica che li avvolgerà. Una sorta di ‘scudo’ gelatinoso in grado di resistere sia all’azione dei sistemi di fagocitosi, sia all’azione degli antibiotici che, incapaci di penetrare il biofilm, risulteranno inefficienti nella loro azione.

Recenti studi hanno dimostrato che i biofilm batterici occupano il 95% del rinofaringe di bambini affetti da infezioni ricorrenti delle vie aeree respiratorie, inoltre sono presenti nei pazienti affetti da poliposi nasosinusale, riniti vasomotorie allergiche e non allergiche, rinosinusiti e nei soggetti con importanti deviazioni del setto.

A fronte di una ormai riconosciuta antibiotico-resistenza della maggior parte dei germi, oggi è possibile disporre di nuove molecole in grado di prevenire e/o ostacolare sia in maniera diretta che indiretta l’attività di alcuni patogeni”.

► **Acido ialuronico**

“In questo ambito si inserisce l’impiego dell’acido ialuronico ad alto peso molecolare (9 mg) somministrabile per via aerosolica, la cui azione terapeutica sulle mucose delle alte vie aeree in caso di tonsilliti, laringiti, faringiti, sinusiti, riniti e tracheiti è stata dimostrata in numerose pubblicazioni. L’acido ialuronico ad alto peso molecolare (9 mg) idrata le mucose, dando sollievo a bruciore e prurito e al tempo stesso, migliorando il battito ciliare che consente l’eliminazione del muco e impedisce l’ingresso di elementi infettivi, prevenendo le infezioni e il loro cronicizzarsi.

In recente studio (Drago et al. *Antiadhesive and antibiofilm activity of hyaluronic acid against bacteria responsible for respiratory tract infections. APMIS* 2014; 122: 1013-9) è stato dimostrato anche che l’acido ialuronico è in grado di interferire con l’adesione batterica ostacolando quindi la formazione di biofilm. Ad oggi l’acido ialuronico 0,3% ad alto peso molecolare è il più potente inibitore di questa fase pre-biofilm aprendo nuovi scenari nel trattamento delle infezioni batteriche”.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l’intervista a Matteo Gelardi

■ PATOLOGIA TROMBOTICA

Determinanti e predittori di ictus ischemico nei giovani

È più difficile pensare all'insorgenza di un ictus ischemico nei soggetti giovani, eppure si tratta di un'eventualità da considerare, soprattutto in presenza di determinate condizioni, non solo genetiche. In questo contesto risultano particolarmente preziosi gli studi condotti da IPSYS (The Italian Project on Stroke in Young Adults), progetto di ricerca italiano sostenuto da ALT (Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle Malattie Cardiovascolari), che ha permesso di identificare alcuni aspetti specifici relativi alle cause della predisposizione individuale alla malattia in età compresa tra 18 e 45 anni.

► Lo studio IPSYS

“Il progetto IPSYS identifica un network di ricerca italiano composto da 24 Centri neurologici e coordinato dalla clinica neurologica dell'Università di Brescia, che ha come obiettivo principale l'analisi, l'identificazione e lo studio dei fattori predisponenti l'ischemia cerebrale in età giovanile” spiega **Alessandro Pezzini**, ricercatore in Neurologia presso l'Università degli Studi di Brescia.

Nello studio pubblicato nel 2014, su 1867 pazienti che avevano avuto un primo ictus ischemico, è risultato che

erano incorsi in eventi trombotici ricorrenti 163 soggetti. A 10 anni il rischio cumulativo è risultato del 14.7% per l'endpoint primario composito (stroke ischemico, TIA, infarto miocardico e altri eventi arteriosi), del 14.0% per ischemia cerebrale e dello 0.7% per infarto miocardico o altri eventi arteriosi. Predittori indipendenti dell'endpoint composito sono risultati essere una storia familiare di ictus, emicrania con aura, anticorpi antifosfolipidi circolanti, interruzione di eventuali terapie antiaggreganti e antipertensive e un incremento di 1 fattore di rischio tradizionale.

► Una storia familiare

Più recentemente, un'altra pubblicazione dell'IPSYS ha valutato i determinanti di trombosi arteriosa in pazienti con ictus ischemico giovanile. Ciò che è emerso è che i pazienti con storia familiare di trombosi arteriosa in età giovanile sono più spesso fumatori (OR: 1.94) e portatori di anomalie procoagulanti (OR: 3.66) rispetto a quelli senza storia familiare. Il fumo (OR: 2.48), la mutazione A1691 nel gene del fattore V (OR: 3.64) e la mutazione A20210 nel gene della protrombina (OR: 8.40) sono risultati fattori associati a ictus giovanile.

Nel sottogruppo dei soggetti con storia familiare di ictus giovanile sono stati più spesso registrati eventi ricorrenti, mostrando come questi soggetti sembrano avere un distinto profilo di rischio, uno stato sottostante procoagulante e una peggiore prognosi vascolare.

► Giornata contro la trombosi

Proprio bambini e giovani sono stati in prima fila in occasione della Quarta Giornata Nazionale per la Lotta alla Trombosi, tenutasi il 15 aprile, durante la quale si sono svolti in tutta Italia eventi e incontri dedicati alla popolazione di ogni età. La Giornata è stata promossa da ALT Onlus, con il Patrocinio di Regione Lombardia, Comune di Milano, Expo Milano 2015, CONI, FCSA (Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche), Siset (Società Italiana di Emostasi e Trombosi).

Bibliografia

- Pezzini A, et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation* 2014; 129: 1668-76.
- Pezzini A, et al. Determinants of premature familial arterial thrombosis in patients with juvenile ischaemic stroke. The Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS). *Thromb Haemost* 2015; 113: 641-8.



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

■ PNEUMOLOGIA

Come migliorare l'efficacia del trattamento di asma e BPCO

Il trattamento con la combinazione tra corticosteroidi per via inalatoria e broncodilatatori long-acting rappresenta uno dei capisaldi nel trattamento delle patologie respiratorie croniche. In questo contesto si è resa disponibile anche in Italia la nuova combinazione fluticasone furoato-vilanterolo, somministrata attraverso un sistema di rilascio apri-inala-chiudi che consente, con un'unica inalazione giornaliera, di tenere sotto controllo i sintomi di asma e BPCO croniche lungo tutto l'arco della giornata. Si tratta della prima associazione fissa corticosteroide-broncodilatatore che può essere somministrata una sola volta al giorno con un'efficacia sostenuta nelle 24 ore.

► Intento ambizioso

L'intento di questo approccio è essenzialmente quello di favorire al massimo l'assunzione della terapia. L'obiettivo è ambizioso, perché, com'è noto, appropriatezza terapeutica e aderenza al trattamento sono due fattori chiave nella gestione di asma e BPCO. "Una delle problematiche che troviamo con queste patologie - spiega **Walter Canonica**, Professore ordinario di Pneumologia

dell'Università degli Studi di Genova - è la non aderenza al trattamento, che significa che il paziente sta male, che il controllo della malattia non c'è e che i pazienti devono ricoverarsi o andare in Pronto Soccorso a causa dei loro disturbi: una spesa enorme".

È chiaro che per far fronte a questa situazione occorre innanzitutto migliorare la consapevolezza dei pazienti e dei familiari nei confronti delle patologie respiratorie croniche. Utili strategie possono essere:

- fornire ai pazienti informazioni scritte;
- consigliare di tenere i farmaci sempre in uno stesso posto;
- suggerire di associare l'assunzione della terapia a un gesto classico della routine quotidiana (ad esempio lavarsi i denti);
- programmare colloqui regolari con il paziente.

► Facilitare l'assunzione corretta dei farmaci

Alcuni accorgimenti possono rendere più agevole l'assunzione corretta della terapia. La monosomministrazione giornaliera è per esempio, in genere, preferita rispetto a un'assunzione ripetuta del farmaco duran-

te la giornata (*Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 216-20).

Un altro accorgimento è quello di rendere più semplice l'utilizzo dei dispositivi erogatori, riducendo al minimo le possibilità di errori nell'assunzione del farmaco che inficerebbero l'efficacia del trattamento. Per questo, per l'associazione fluticasone furoato-vilanterolo è stato predisposto un nuovo dispositivo che consente il trattamento con il minor numero di manovre necessarie per l'attivazione, con conseguente riduzione del rischio di errori critici da parte del paziente.

L'associazione fluticasone furoato-vilanterolo è indicata per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con FEV1 inferiore al 70% con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatori. È inoltre indicata nel trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta2-agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria). Infine, può essere prescritta in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta2-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno".



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a **Walter Canonica**

Focus sulla prevenzione primaria delle malattie neurodegenerative

Fino a non molto tempo fa si riteneva che il funzionamento della mente dipendesse unicamente dalla dotazione genetica, ma oggi sulla base delle nuove ricerche si può affermare che anche fattori ambientali di tipo alimentare, fisico e cognitivo rivestono un ruolo importante. L'eccellenza della neurologia italiana fa il punto

sui corretti stili di vita, in particolare sulle raccomandazioni alimentari e sui nutrienti con valore terapeutico in presenza di determinate patologie del sistema nervoso, ma anche sui cibi che potrebbero avere un ruolo nella genesi dei disturbi neurologici o che potrebbero incidere negativamente su condizioni preesistenti.

Dieta vegetariana e malattia di Parkinson

Aldo Quattrone – *Presidente Società Italiana di Neurologia
 Rettore Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro*

Vi sono buone ragioni per ritenere importante l'uso di una dieta prevalentemente vegetariana a basso contenuto proteico nella malattia di Parkinson (MP). È comunque importante una valutazione specifica caso per caso che tenga conto delle variazioni individuali.

► Interazione tra levodopa e proteine

I pasti, specie se ricchi di proteine, possono interferire con l'assorbimento della levodopa, sia con il suo ingresso nel cervello contribuendo alla diminuita efficacia del farmaco.

- **Svuotamento gastrico:** premesso che l'assorbimento di levodopa avviene nel duodeno, i fattori che ritardano lo svuotamento del contenuto dello stomaco nel duodeno contribuiscono a ridurre il suo assorbimento. Più a lungo la levodopa rimane nello stomaco meno ne arriva nel cervello con diminuzione della sua efficacia terapeutica. Tutti gli alimenti che rallentano

lo svuotamento gastrico (grassi e proteine) devono essere assunti lontano dall'assunzione del farmaco (dopo 15-30 minuti).

- **Assorbimento duodenale:** l'assorbimento duodenale e il superamento della barriera ematoencefalica da parte della levodopa avviene tramite un sistema di trasporto attivo che è il medesimo utilizzato da altri aminoacidi. Le proteine vengono scisse in aminoacidi che interferiscono con il sistema di assorbimento della levodopa a livello dell'intestino tenue e con il suo trasporto nel cervello. Dunque, una dieta proteica diminuisce l'assorbimento duodenale di levodopa con ridotta concentrazione cerebrale di farmaco e minore efficacia terapeutica.

L'interazione proteina-levodopa assume particolare significato quando, con il progredire della malattia, i pazienti iniziano a manifestare una riduzione della durata dell'efficacia della singola dose di levodopa. Per contrastare al massimo queste flut-

tuazioni motorie, spesso post-prandiali, è stato da tempo consigliato ai pazienti di evitare l'assunzione di proteine nell'arco della giornata, limitandone l'assunzione a non più di 10 g prima del pasto serale, permettendo così lo sfruttamento ottimale dell'azione terapeutica della levodopa durante le ore diurne.

Molti pazienti riescono a incrementare la durata dei periodi attivi ("on") con qualche aggiustamento nel consumo di proteine, mentre alcuni riescono perfino a ridurre la quantità giornaliera di farmaco, con conseguente riduzione degli effetti collaterali correlati (allucinazioni e movimenti involontari).

► Fibre

La stipsi causata dalla malattia e/o dai farmaci per il suo trattamento è molto comune nella MP. Una dieta basata su prodotti vegetali è di solito più ricca in fibre che possono ridurre la stipsi e quindi ridurre il rischio di blocco intestinale e cancro al colon-retto. Una dieta in fibre, tuttavia, non è raccomandabile nei parkinsoniani che necessitano di un rapido svuotamento gastrico per la presenza di fluttuazioni motorie post-prandiali.

► Perdita di peso corporeo

I pazienti con MP, spesso a causa della comparsa di importanti movimenti involontari o per le difficoltà di deglutizione che comportano ridotta ingestione di cibo perdono peso corporeo e dunque devono consumare più calorie. Per far questo sono necessari pasti e spuntini frequenti, e una dieta a elevato contenuto di carboidrati e dunque una dieta vegetariana è perfettamente idonea a un simile programma alimentare. Il consumo di carboidrati è raccomandato nei pazienti parkinsoniani; i carboidrati dovrebbero costituire la quota alimentare maggiormente rappresentata poiché forniscono un adeguato apporto calorico, transitano rapidamente dallo stomaco all'intestino e stimolano la produzione di insulina che fa ridurre la concentrazione ematica di aminoacidi (che potrebbero competere con l'assorbimento della levodopa a livello cerebrale).

► Difficoltà di masticazione e deglutizione

Nello stadio intermedio-avanzato del MP i pazienti possono presentare difficoltà a masticare cibo e/o a coordinare i movimenti della lingua in modo da disporre il cibo in modo corretto per la deglutizione. La normale peristalsi esofagea può essere rallentata comportando disfagia. I cibi vegetali sono più semplici da masticare rispetto a molti cibi carnei e possono anche essere tagliati a pezzetti, passati o ridotti in purè in modo semplice per fornire la migliore consistenza per i bisogni individuali, pur mantenendo inalterato il contenuto di fibre e sostanze fitochimiche.

► Minerali e vitamine

Va segnalato che i parkinsoniani tendono a presentare carenza di alcuni minerali come il calcio, il ferro o di alcune vitamine (D, C, E),

il cui apporto supplementare può talvolta essere necessario. I cibi vegetali sono ricchi in magnesio e vitamine. Fonti adeguate di calcio e vitamina D devono essere valorizzate nella dieta, potendovi essere un fabbisogno maggiore di tali sostanze nutritive in questa popolazione. In uno studio controllato è stata evidenziata una maggiore incidenza di carenza di vitamina D e riduzione di massa ossea in individui affetti da MP. Deve essere sottolineato che questi pazienti, a causa della natura della loro malattia, possono essere a rischio di cadute e pertanto più suscettibili alle fratture.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Aldo Quattrone

Stili di vita, alimentazione e malattia di Alzheimer

Carlo Ferrarese – *Professore Ordinario di Neurologia
Direttore Scientifico Centro di Neuroscienze, Università di Milano-Bicocca*

Nell'ambito della prevenzione della malattia di Alzheimer la ricerca ha fatto enormi passi avanti nell'identificazione di fattori che incrementano il rischio di sviluppare la patologia: ipertensione, diabete, obesità, scarsa attività fisica, oltre a rappresentare fattori di rischio per malattie vascolari, conferiscono un rischio maggiore di contrarre la malattia. Tutti questi fattori contri-

buiscono all'accumulo della proteina beta amiloide nei vasi cerebrali e nel tessuto nervoso, portando progressivamente a morte i neuroni. Adeguati stili di vita riducono l'incidenza non solo di ipertensione, diabete e obesità, ma anche di malattia di Alzheimer, come dimostrato in studi di popolazione su ampie casistiche. Alcune carenze vitaminiche, in par-

ticolare di folati e vitamina B12, possono facilitare l'insorgenza di demenza, e questo appare mediato da un aumento di omocisteina, che risulta tossica per vasi e neuroni. Gli antiossidanti presenti nella dieta ricca di frutta e verdura (vitamine C ed E, licopeni, antocianine) contrastano l'accumulo di "radicali liberi" prodotti dalle interazioni della proteina beta amiloide con le strutture cellulari. Anche un moderato consumo di caffè e di vino rosso, con le numerose sostanze antiossidanti contenute, sembrerebbero avere un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo della demenza e sono in corso attualmente degli studi

di popolazione destinati a confermare tali ipotesi.

▶ Attività fisica e sonno

L'esercizio fisico svolgerebbe un ruolo sinergico rispetto a quello dell'alimentazione e negli ultimi anni si è fatto strada il concetto del muscolo scheletrico come vero e proprio "organo endocrino" in grado, se adeguatamente sollecitato, di produrre una serie di sostanze trofiche per i neuroni, come, per esempio, il BDNF. Studi recenti, inoltre, hanno dimostrato come la protezione migliore del cervello

dal danno indotto dall'accumulo della proteina tossica sia mantenerlo attivo, controbilanciando la perdita di neuroni con lo sviluppo di nuovi collegamenti e sinapsi.

Un naturale meccanismo di protezione è anche rappresentato dal sonno. Si è infatti recentemente scoperto che il sonno facilita la rimozione di proteine tossiche dal cervello e che quindi riduce l'accumulo di beta-amiloide e i suoi meccanismi di tossicità.

Alimentazione e stile di vita si contrappongono classicamente a quella che è la predisposizione genica, interagendo anche a livello "epigene-

tico", ovvero relativo alle regolazione di espressione dei geni. Il crescente interesse per l'epigenetica svela quelli che sono i meccanismi biologici operativi all'interfaccia tra geni e ambiente, con ricadute potenziali sullo sviluppo dell'Alzheimer, tra molte altre malattie.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Carlo Ferrarese

Malattie cerebrovascolari, il ruolo dell'alimentazione

Bruno Giometto – *Direttore Reparto di Neurologia, Ospedale Sant'Antonio di Padova*

Come sottolineano tutte le moderne linee guida una alimentazione ispirata alla dieta mediterranea e con un basso contenuto di sodio è importante nella prevenzione primaria dell'ictus. Vi sono infatti nutrienti il cui consumo si associa a un aumentato rischio vascolare (eccesso di sodio, alcol e grassi saturi), mentre per altri nutrienti è stato riscontrato un effetto protettivo.

▶ Dieta mediterranea

La tipica dieta mediterranea ha riscosso molto interesse grazie alla dimostrazione che una stretta aderenza alla dieta mediterranea si associa a un'aspettativa di vita maggiore, a un ridotto rischio di patologie cardio e cerebrovascolari, neurodegenerative e a una riduzione

della mortalità per cancro. Si è inoltre dimostrata dotata di effetti antinfiammatori e antiossidativi, e uno strumento importante nel prevenire e nell'aiutare a controllare l'ipertensione arteriosa. In particolare:

- **Acidi grassi polinsaturi omega-3:** il loro effetto protettivo si ottiene dal consumo di alcune categorie di pesce (pesce azzurro, salmone, pesce spada, tonno fresco, sgombro, halibut, trota).
- **Fibre:** adeguati apporti esercitano un effetto protettivo nei confronti di dislipidemie, obesità, diabete e sindrome plurimetabolica.
- **Minerali:** esiste una correlazione inversa tra rischio di ictus e assunzione di calcio e potassio attraverso un'azione per lo più mediata dalla pressione arteriosa. Un effetto opposto ha il sodio.

- **Antiossidanti:** un loro equilibrato apporto media un effetto protettivo, in particolar modo associato al consumo di antiossidanti vitaminici (vitamina C e E) e non vitaminici (carotenoidi e sostanze fenoliche).
- **Vitamine:** adeguati apporti di folati, vitamina B12 e B6 esercitano un positivo effetto protettivo, mediato dalla riduzione dei livelli di omocisteina; in caso di iperomocisteina sono consigliate supplementazioni.

Anche se trascurato dalla medicina più tradizionale, il tema della dieta nella SM, non sembra banale e necessita di essere affrontato in studi ampi e controllati.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Bruno Giometto

Stato dell'arte della ricerca su dieta e sclerosi multipla

Giovanni L. Mancardi – *Direttore Clinica Neurologica, Università degli Studi di Genova*

Fra i fattori ambientali che possono avere un ruolo nella insorgenza e nel decorso della SM era stata ipotizzata, oramai più di 60 anni fa, una dieta ricca in grassi animali, come quella adottata dagli abitanti le zone interne della Norvegia, ove la malattia era molto frequente, a fronte di una dieta ricca di pesce, caratteristica delle regioni costiere, ove la malattia era meno frequente. Da questi studi, mai pienamente confermati, si è andata sviluppando una ampia letteratura che riporta come fattore favorente la comparsa della malattia e un decorso non favorevole una dieta ricca di acidi grassi saturi. Una recente revisione dei dati della letteratura sui rapporti fra dieta e decorso della malattia, che ha preso in considerazione anche alcuni studi che hanno provato a valutare proprio l'implementazione della dieta con acidi grassi insaturi come l'acido linoleico o l'olio di semi di girasole, non ha tuttavia evidenziato effetti di tale alimenta-

zione sul decorso della malattia, anche se va considerato che alcune deboli indicazioni sembrano esistere e che sarebbe quindi necessario organizzare ampi studi.

Va comunque sottolineato che esiste una ampia letteratura che dimostra che una dieta ricca in acidi grassi insaturi è in grado di modulare e diminuire l'attività infiammatoria e avrebbe anche un certo ruolo nella neuro-protezione e che la dieta è in grado di modificare la flora intestinale, che ha una rilevanza dimostrata nel ruolo della immunità innata e adattativa e quindi nella comparsa delle malattie autoimmuni.

▶ Alimenti con proprietà antiossidanti

Un altro punto non trascurabile è quello della terapia antiossidante: uno dei meccanismi causali della malattia è il danno ossidativo e la dieta con alimenti con proprietà antiossidanti (vegetali, frutta, o integra-

zioni dietetiche con vitamina A, E, C, acido lipoico ecc.), potrebbe avere una azione di protezione dal danno. I risultati di tali abitudini dietetiche non sono tuttavia di dimostrata efficacia nel rallentare la progressione di malattia.

▶ Vitamina D

Un ruolo di particolare interesse è quello della vitamina D che ha importanti funzioni immunomodulatorie, come la riduzione di citochine pro infiammatorie ed è in grado di migliorare il decorso dell'encefalite autoimmune sperimentale, il modello animale di malattia. Mentre alcuni studi sembrano indicare che un supplemento nella dieta di vitamina D potrebbe avere un effetto benefico sulla incidenza di malattia, tali dati non sono stati confermati da altre osservazioni. Sono in corso trial per rispondere al quesito.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Giovanni Luigi Mancardi

Carenze alimentari e danni neurologici

Mario Zappia – *Professore Ordinario di Neurologia
Direttore Clinica Neurologica, Policlinico dell'Università di Catania*

Il funzionamento ottimale del sistema nervoso richiede una dieta sana ed equilibrata, in grado di fornire un costante apporto di macronutrienti e micronutrienti. Tuttavia, danni a carico delle strutture nervose si rendono evidenti soprattutto quando la dieta è carente di alcuni micro-

nutrienti, soprattutto vitamine del complesso B. Attualmente, carenze di questo tipo si possono verificare quasi esclusivamente in seguito a condizioni geo-politiche particolari o a scelte alimentari dettate da tendenze culturali o alimentari (alimentazione vegetariana).

▶ Diete vegetariane e vegane

In Italia vi sono circa 3.800.000 vegetariani, e 400.000 vegani (Eurispes 2014). Anche se un regime alimentare vegetariano è in grado di ridurre sia la mortalità per cardiopatia ischemica sia il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa o diabete, lo stile di vita vegetariano, soprattutto di tipo vegano, comporta la possibilità che si sviluppino carenze di alcuni nutrienti essenzia-

li, tra cui oligoelementi e vitamine. Ad esempio, circa il 50% dei vegani presenta bassi livelli plasmatici di vitamina B12, una cianocobalamina presente quasi esclusivamente nei cibi di derivazione animale. La sua carenza determina sia un aumento dei livelli plasmatici di omocisteina, sostanza associata a un incremento del rischio di demenza e di malattie cerebro-vascolari, sia una riduzione dei livelli di S-adenosilmetionina, con compromissione della funzionalità della mielina e insorgenza di disturbi di tipo neuropatico e mielopatico. Disfunzioni neurologiche si manifestano quando, in seguito al diminu-

ito introito alimentare di vitamina B12, i depositi corporei si esauriscono per fare fronte al fabbisogno di vitamina B12 da parte dell'organismo e, quindi, un ritardo di 5-10 anni può separare l'inizio di una dieta vegana dall'insorgenza dei disturbi neurologici. Inoltre, l'arricchimento di una dieta vegana con integratori contenenti vitamina B12 sembra che non sia in grado di vicariare il deficit vitaminico, probabilmente per peculiarità intrinseche al metabolismo della vitamina B12 di provenienza animale. In considerazione delle attuali condizioni geo-politiche planetarie e di tendenze culturali sempre più diffu-

se e volte a un approccio alimentare vegetariano, è possibile che nei prossimi anni si possa assistere a un incremento di deficit neurologici dovuti a condizioni carenziali. Politiche sanitarie adeguate, improntate al monitoraggio e alla prevenzione dei disturbi neurologici secondari a carenze alimentari, dovrebbero essere attuate nell'interesse comune.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Mario Zappia

Fattori “nutritivi” del cervello

Gioacchino Tedeschi – *Professore Ordinario di Neurologia
Direttore Dipartimento Assistenziale di Medicina Polispecialistica, Il Università di Napoli*

Mentre fino a non molto tempo fa si riteneva che il funzionamento della mente dipendesse unicamente dalla dotazione genetica, oggi si può affermare che non solo non è così, ma che al contrario fattori ambientali di tipo fisico, cognitivo, sociale e affettivo rivestono un ruolo fondamentale.

► Riserva cognitiva

Proprio per questo motivo è stato introdotto il termine “riserva cognitiva”, con il quale si intende la quantità di competenze, abilità e conoscenze che ogni individuo acquisisce durante tutto l'arco della vita, e non solo nell'infanzia, attraverso esperienze, istruzione, hobbies, attività lavorative e relazioni sociali. Questo concetto non va inteso in

senso volumetrico o quantitativo, ma funzionale: il cervello di un individuo con alta riserva cognitiva contiene un'elevata densità di contatti sinaptici, tali da generare networks cerebrali alternativi e facilmente utilizzabili in condizioni di difficoltà. In linea con questa prospettiva, gli studi più recenti in questo settore suggeriscono che si può mantenere o addirittura migliorare il proprio attuale livello di prestazioni, soprattutto se si conduce uno stile di vita attivo, interessante e stimolante durante tutto il corso della vita.

► Lifelong learning

Questo ultimo concetto, non semplice da tradurre in una formula applicabile a ogni singolo individuo, si può riassumere in termini di *life-*

long learning (o apprendimento permanente), un processo individuale che ha come scopo quello di modificare o sostituire un apprendimento non più adeguato rispetto ai nuovi bisogni sociali o lavorativi, in campo professionale o personale. È un “percorso” non legato a tempi o luoghi specifici, attraverso il quale ogni individuo acquisisce - anche in modo non intenzionale - attitudini, valori, abilità e conoscenze: in questo senso, una notevole mole di lavori scientifici hanno documentato l'importanza della cultura, del lavoro, delle attività ludiche e dell'attività fisica come fattori “nutritivi” del cervello durante il corso della intera vita.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Gioacchino Tedeschi

Un insolito e allarmante deficit mnesico

Il caso di Anita è suggestivo per un episodio di amnesia globale transitoria, patologia benigna che colpisce soprattutto le donne con età >50 anni. Diversi sono i fattori scatenanti, ma anamnesi e visita accurata con un veloce test alla ricerca di eventuali difetti di memoria sono sufficienti per porre la diagnosi ed escludere un eventuale TIA

Ferdinando Schiavo
Neurologo
Udine

Il caso

Non la vedevo da decenni, ma Anita me la ricordavo bene per la sua bellezza limpida e senza compromessi, perché era intelligente, di un'intelligenza sensibile e umana, attenta agli altri e mai al proprio narciso, infine, perché era sposata e dava l'idea di essere felice e orgogliosa della fedeltà che traspariva dalla coppia che formava con Luciano. Le compagnie cambiavano spesso in quegli anni Settanta, c'era tanta fantasia liquida prima ancora che ce la raccontasse Zigmud Bauman, e così ci eravamo persi di vista. Poi, il resto della vita, le delusioni, gli errori, le separazioni, il lavoro, i figli, le scelte più mature, non ci avevano concesso di incontrarci.

Quel pomeriggio era lì, nel mio ambulatorio: a parte qualche ruga non le mancava niente dell'antica bellezza intelligente, solamente un pezzo della sua vita, un'isola buia di memoria. Raccontami!

Mi è successa una cosa strana che da allora mi angoscia.

Parla pure, con calma, rimane tra me e te, lo sai - intuendo che si trattasse di qualcosa del suo profondo privato.

Luciano da anni non sta bene per varie malattie e, ne sono sicura, anche per i farmaci che è costretto a prendere. Insomma... non abbiamo rapporti da almeno dieci anni ed è diventato molto meno affettuoso del solito. Non cerco giustificazioni, ma ho conosciuto al cine-

ma d'essai un "ragazzo della nostra età" pieno di vita e di progetti, separato e con figli oramai adulti e affermati. Non ho mai tradito Luciano, e mi devi credere...

Mannaggia, lo so!

Dopo un po' di mesi, di caffè rigorosamente decaffeinati e molti discorsi saggi, sono andata a casa sua ed è lì che è cominciata la nostra storia, la mia storia parallela. Ci si vedeva almeno una volta alla settimana. Dieci giorni fa è successo tutto, un tutto di cui ricordo quasi niente.

Ti aveva fatto bere qualcosa?

No, è una persona per bene e delicata. Avevo bevuto un decaffeinato al bar, questo me lo ricordo, poi sono andato da lui e ricordo anche come siamo finiti a letto. Ma poi più nulla.

Hai cercato di ricostruire questo nulla con lui?

La sua faccia terrorizzata, questo riesco a rievocarlo, quando mi sono "svegliata" almeno tre ore dopo. Lui mi ha detto - e pare che questa spiegazione me l'abbia ripetuta almeno dieci volte - che ho avuto un orgasmo spietato, l'ha chiamato così, e che subito dopo ero cambiata. Sembravo perplessa e ripeteva continuamente e sempre le stesse domande: come siamo finiti qui, che posto è, che ci facciamo nudi a letto? che ora è? a che ora devo tornare a casa? Allarmato per la mia salute e per i risvolti pratici dell'inusuale situazione (dove la porto? chi chiamo? e che dico ai medici del pronto soccorso? suo

marito si allarmarà?) ha resistito quelle tre ore angoscianti aspettando che le sue risposte ottenessero a loro volta una risposta senza dubbi di oblio. Invece, pare che io abbia continuato a dimenticare quelle spiegazioni almeno fino a quell'ultima, tre ore dopo, quando l'avevo finalmente trattennuta nel bagaglio della mia memoria e stavolta possedevo la chiave per aprirlo! A quel punto, abbastanza frastornata ed esitante, sono tornata a casa. Luciano non ha capito nulla e si è accontentata delle mie bugie. Che mi è successo secondo te?

Potrei sentire almeno per telefono il tuo lui?

Sì, è in ansia forse più di me...

Un po' di domande ben assortite e le risposte che mi aspettavo. E adesso qualche domanda ancora per Anita, una visita accurata e un breve test alla ricerca di eventuali difetti di memoria.

Note & approfondimenti

► Caratteristiche della lacuna mnesica

Quello che ti è successo mi sembra veramente suggestivo per un episodio di "amnesia globale transitoria" (AGT). Non allarmarti davanti a questa diagnosi dal nome così lungo! Sei fortunata: intanto, è qualcosa di assolutamente benigno, anche se può ripetersi in circa un quarto dei casi. Colpisce soprattutto le donne, in genere dai 50 ai 75 anni. Chi la manifesta viene bruscamente non solo incapace di apprendere nuovi ricordi,

ma anche di richiamare alla memoria ciò che è avvenuto nelle ore e spesso nei giorni e settimane precedenti, a volte indietro persino nei mesi e negli anni. Ricordo una nonna che riconosceva il nipote di 11 anni ma non quello di tre mesi. Ma questo non ti è accaduto, se no... ti saresti "svegliata" a letto con uno sconosciuto, giacché lo conosci da pochi mesi!

Chi ne è vittima si esprime normalmente, conosce la propria identità e riconosce familiari e amici, a cui risponde in maniera adeguata, tuttavia in modo caratteristico ponendo le stesse domande in maniera ripetitiva, come hai fatto tu, in quanto comprende di volta in volta la correttezza delle risposte che i testimoni forniscono, ma è incapace di fissarle nella memoria se non per pochi secondi: per questo motivo, riformula la domanda più volte.

Nel corso dell'episodio questa persona appare perplessa, si chiede cosa le stia accadendo, mostra in modo evidente che dimentica a mano a mano gli avvenimenti che si svolgono durante l'episodio (amnesia anterograda), ma nel contempo non è in grado di ricordare fatti di settimane o persino di anni prima (amnesia retrograda). Se è colta dal disturbo mentre compie il proprio lavoro abituale, è in grado di portarlo a termine; allo stesso modo, se presenta il deficit mnesico mentre cammina o guida la macchina, è capace di tornare a casa.

Quando finalmente i disturbi cessano, lasciano in eredità un "buco di memoria", una lacuna mnesica non più recuperabile che riguarda quanto accaduto durante l'episodio stesso. In compenso, i ricordi di giorni, settimane o anni precedenti,

assenti durante lo svolgimento dell'episodio, sono ripristinati pienamente permettendo un ritorno a uno stato di normalità.

► Fattori "precipitanti"

L'attività sessuale rappresenta uno dei fattori "precipitanti" di una AGT, in buona compagnia con altri: bagni caldi o freddi, stress intenso e prolungato, certe posizioni anomale del corpo mantenute a lungo, ma anche alcuni esami diagnostici e raramente poche patologie del cervello di diversa natura. Predilige i soggetti di sesso femminile, in particolare se iperemotivi e iperattivi, spesso con una storia di emicrania e/o ipertensione arteriosa. Non ha cause e meccanismi certi: si pensa che sia provocata da una "ischemia cerebrale benigna", ovvero abbia le stesse modalità di un'altra patologia ischemica benigna, l'emicrania con aura, di cui, e questo lo ricordo, hai sofferto in quegli anni in cui ci siamo frequentati.

Vero! Sparite le crisi dopo la menopausa! Devo aggiungere che, senza che gli abbia raccontato il contesto, il mio medico mi ha ascoltato e mi ha fatto fare una TAC cerebrale e un esame ECO-Doppler dei vasi del collo (TSA), risultati negativi. Mi ha dato l'ASA, da prendere tutti i giorni.

► Differenze con i TIA

Mi chiami a cimento e devo soffermarmi su un concetto: l'AGT non è un "attacco ischemico transitorio cerebrale" (AIT o TIA), non possiede, quindi, alcun collegamento con le ischemie "vere" a livello cerebrale che, per intender-

ci, si manifestano con una paresi di un arto o di mezzo corpo, un disturbo della parola, della vista, della sensibilità, ecc. tutti fenomeni transitori della durata di pochi minuti o massimo qualche ora, causati dall'interruzione dell'apporto vascolare in un determinato territorio cerebrale.

Questa differenza di prognosi ed evoluzione è stata dimostrata seguendo per anni un gruppo di soggetti con AGT e confrontandoli con uno di sani e con un altro composto da persone che avevano avuto un TIA: gli "amnesici da AGT" sono andati incontro nel corso degli anni a ictus ischemici cerebrali esattamente con la stessa incidenza dei soggetti sani, mentre coloro che avevano manifestato un TIA, ne hanno avuto una nettamente maggiore nel corso dei mesi o anni successivi, come è noto da tempo. Conclusioni? Non è necessario, fino a prova contraria, assumere ASA.

Questo insolito disturbo della memoria, noto da più di 50 anni, continua tuttora a creare un indiscusso e comprensibile allarme nell'entourage familiare malgrado le conoscenze scientifiche ce lo abbiano riconsegnato negli ultimi decenni come evento a prognosi assolutamente benigna. Il medico, purtroppo, se non ha una nozione e una esperienza chiara su questa manifestazione, può rendersi responsabile di un'ulteriore allarmismo qualora sostenga l'urgenza di un ricovero, l'esecuzione di esami spesso inutili o la prescrizione di antiaggreganti come se si trattasse di un TIA cerebrale.

Mi piace ricordare, quando vedo consigliare l'ASA in maniera un po' superficiale, "perché tanto non fa male", che il cuore non

presenta quasi mai emorragie... ma il cervello sì! Cosa vuol dire questa frase volutamente provocatoria? Una terapia antiaggregante può favorire la comparsa di una emorragia cerebrale (ma anche gastroduodenale, ecc.): al medico spetta la decisione se consigliarla attraverso un attento esame dei rischi e dei benefici, informando il paziente in modo adeguato.

Un'altra annotazione, al contrario: la sottovalutazione degli TIA cerebrali rappresenta il fenomeno inquietante di segno opposto rispetto al comprensibile allarme che si crea invece durante un'AGT, per l'alta potenzialità evolutiva verso un ictus cerebrale che un TIA possiede.

Davanti a un possibile TIA è necessario che siano informati e responsabilizzati i pazienti, i familiari e persino i medici, in quanto gli attacchi ischemici transitori vanno correttamente indagati e trattati, perdendo così buona parte della loro potenziale pericolosità. Fugace e non doloroso, a differenza dell'angina pectoris, che rappresenta l'omologo cardiaco, il TIA resta spesso banalizzato, malgrado sia il migliore segno premonitore di un infarto cerebrale.

Ti dico queste cose perché sei un cittadino da formare e informare! *Ho capito. Ma... mi verrà una demenza?*

Stai tranquilla, avere presentato questa amnesia non ha valore di fattore di rischio per sviluppare una demenza.

► Amnesie provocata da altri fattori

Una condizione particolare simile all'AGT è rappresentata dai casi in cui l'amnesia è provocata da alcuni

farmaci, in genere benzodiazepine o più raramente altre molecole (anticolinergici, anestetici, diclofenac, cloroquina, ecc.), spesso associate a sostanze di uso comune come l'alcol. La combinazione fra benzodiazepine e alcol, anche a dosi minime, può alterare le funzioni cognitive, in particolar modo la memoria!

Casi simili alla AGT si osservano anche dopo traumi cranici non particolarmente gravi. Le amnesie psicogene non sono sempre semplici da diagnosticare a causa degli incerti confini tra mondo psichico e anomalie organiche cerebrali: l'amnesia dissociativa sembra causata dallo stress legato a esperienze traumatiche subite direttamente o di cui si è stati testimoni, a grossi problemi esistenziali, oppure a conflitti interiori gravi.

Ha visto coinvolto pochi anni fa un padre che aveva dimenticato il suo piccolo deceduto in auto, al caldo. Alcuni soggetti sono più predisposti all'amnesia, ad esempio quelli facilmente suggestionabili e ipnotizzabili e, di fronte a problemi invalicabili, possono "convertire" il turbamento che ne deriva in amnesia settoriale (amnesie da conversione o volgarmente isteriche), non sempre facili da mettere a nudo. Per finire, anche tra le crisi epilettiche "parziali" possono essere presenti alcuni elementi comuni con l'AGT. Ma la Transient Epileptic Amnesia è ben altra cosa!

Questo caso clinico è stato pubblicato anche in www.perlungavita.it ed è liberamente tratto da: Schiavo F. "Malati per forza: gli anziani fragili, il medico e gli eventi avversi neurologici da farmaci", Maggioli Editore 2014

Cheratosi attinica e campo di cancerizzazione

Stefano Cavicchini

Scuola di Specializzazione in Dermatologia, Università degli Studi di Milano

La cheratosi attinica (CA), considerata la più comune precancerosa cheratinocitaria umana, si sviluppa spontaneamente come conseguenza di un'esposizione prolungata ai raggi ultravioletti (UV). La sua insorgenza è quindi correlata, più che all'avanzare dell'età, all'effetto cumulativo dell'esposizione ai raggi solari o ad altre fonti UV non protetta per motivi professionali o ricreazionali, specialmente in soggetti con pelle e occhi chiari, capelli biondi o rossi e di sesso maschile.

Altre categorie a rischio di CA sono i pazienti con scarsa tollerabilità alla luce solare per difetti genetici nella riparazione del DNA (xeroderma pigmentoso, albinismo) e pazienti con immunodeficienza acquisita (farmacologica), in particolare i nefrotrapiantati, in cui la cheratosi attinica ha un comportamento più rapido e aggressivo.

Sulla base di recenti rilievi sperimentali la cheratosi attinica è considerata lo stadio iniziale del carcinoma squamocellulare (SCC): dal 60% al 97% dei SCC originano dalla CA, con la quale condividono anomalie cromosomiche e modificazioni progressive nell'espressione genica.

Questa patologia costituisce dunque un considerevole rischio sanitario poiché è la forma iniziale di un tumore ad elevato potenziale metastatico. È per tale motivo che le lesioni vanno diagnosticate e trattate il più precocemente possibile.

La prevalenza della cheratosi attinica nella popolazione generale varia dall'11% al 25% e può raggiungere un massimo del 60% negli individui caucasici con età >40 negli emisferi meridionali.

► Caratteristiche e diagnosi

La cheratosi attinica si presenta come una neoformazione in chiazza variamente eritematosa ricoperta da squame e croste di diverso spessore. Le dimensioni variano da pochi mm a 1-2 cm di diametro e le sedi preferenziali sono quelle foto esposte (volto, cuoio capelluto nei calvi, parte superiore del tronco, dorso, mani, avambraccia) e gli elementi sono spesso multipli (figura 1). In rari casi può essere pigmentata con variabili sfumature di marrone. In queste varianti si apprezza sempre la presenza di una superficie ruvida con squamo crosta.

La diagnosi di cheratosi attinica è essenzialmente clinica, attraverso un'accurata anamnesi personale e familiare, l'ispezione visiva della lesione, la palpazione della lesione e la valutazione istologica.

Per l'inquadramento diagnostico e la conseguente scelta terapeutica è comunque utile la classificazione clinica segnalata in figura 2.

Nei casi dubbi si può ricorrere alla dermatoscopia con sensibilità diagnostica pari al 98.7% e permette diagnosi molto precoci. La biopsia consente una diagnosi definitiva.

► Campo di cancerizzazione

Le cheratosi attiniche possono svilupparsi come lesione singola o, più frequentemente, come lesioni multiple su cute foto-danneggiata, con diffuse alterazioni neoplastiche dei cheratinociti nell'ambito di un conte-

Figura 1

Esempio di cheratosi attinica



Figura 2

Cheratosi attinica: classificazione clinica



GRADO 1

Scarsamente palpabile
(più palpabile che visibile)



GRADO 2

Moderatamente palpabile
(facilmente palpabile e visibile)



GRADO 3

Squamocrosta ispessita e più marcata
*Diagnosi differenziale clinica
con carcinoma invasivo iniziale*

sto noto come “campo di cancerizzazione”. Questo concetto fu sviluppato per la prima volta da Slaughter nel 1953 per spiegare lo sviluppo di neoplasie primitive multiple in un’area di cellule geneticamente alterate e un elevato tasso di recidive locali dopo terapia.

Il campo di cancerizzazione è stato descritto in diversi organi (regione testa/collo, polmoni, vulva), esofago, cervice uterina, mammelle, colon, vescica, cute). Il termine è utilizzato per indicare vaste aree di lesioni precancerose dove cellule geneticamente alterate, ma istologicamente senza atipie, precedono lo sviluppo di una neoplasia e si affiancano a cellule maligne già presenti. All’interno di un campo di cancerizzazione non è possibile prevedere quale CA progredirà nella forma invasiva né in quali tempi.

Il trattamento dei tumori epiteliali, quindi, non deve essere limitato alle singole lesioni ma deve essere esteso a tutto il campo nel quale si sono sviluppate, affinché tutta l’area sia adeguatamente trattata, per prevenire l’invasione della membrana basale, le metastasi e la mortalità.

► Opzioni terapeutiche

I trattamenti possono essere:

- mirati alla lesione, indirizzati cioè verso una o poche lesioni visibili clinicamente;
- mirati al “campo di cancerizzazione”, i cosiddetti *field directed treatments*, usati per trattare allo stesso tempo le lesioni clinicamente evidenti e la cute fotodanneggiata circostante.

Le terapie sono di tre tipi:

- trattamenti fisici (crioterapia, laserterapia, diatermocoagulazione, escissione chirurgica, curettage);
- terapia fotodinamica (rivolta sia al “campo” che alle singole lesioni) effettuata tramite un agente fotosensibilizzante, il 5-metilaminolevulinato (MAL) oppure l’acido aminolevulinico cloridrato (ALA) e successiva esposizione a luce rossa;
- trattamenti topici (peeling chimico diclofenac sodico 3% gel applicato due volte al giorno per almeno 60-90 giorni, imiquimod 5% crema applicato 3 volte a settimana per 4-8 settimane, ingenolo mebutato).

L’ingenolo mebutato, ultimo in ordi-

ne di tempo disponibile come trattamento topico e con un innovativo meccanismo d’azione, coniuga una elevata efficacia terapeutica con la brevità del trattamento (2-3 giorni), garantendo così una miglior aderenza alla terapia da parte del paziente. Questa opzione terapeutica è ricavata dalla linfa della *Euphorbia peplus*, pianta utilizzata da tempo per le malattie della pelle e per i tumori non-melanoma. Alla luce delle caratteristiche evidenziate e dell’innovatività farmacologica del trattamento, l’ingenolo mebutato ha ottenuto la rimborsabilità da parte del Ssn.

Bibliografia

- Youl PH et al. *Br J Dermatol* 2011; 165: 35-43.
- Quatresooz P et al. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 6-10.
- Lebwohl M et al. *N Engl J Med* 2012; 66: 1010-9
- Lebwohl M et al. *JAMA Dermatol* 2013;149: 666-70.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l’intervista a Stefano Cavicchini

Terapia di combinazione e protezione renale nell'ipertensione arteriosa

I vantaggi della terapia antipertensiva con combinazione fissa tra due farmaci sono diversi e riguardano l'efficacia terapeutica, la minimizzazione degli effetti collaterali, la compliance, oltre, talora, una maggiore protezione dal danno d'organo. Alcune combinazioni, come quella tra lercanidipina ed enalapril, sembrano avere uno spiccato effetto nefroprotettivo, dimostrato sia dai singoli farmaci sia dalla combinazione fissa

Lorenzo A. Calò

Dipartimento di Medicina, Nefrologia - Università di Padova - Azienda Ospedaliera di Padova

Lipertensione arteriosa è uno dei più importanti, se non il più importante, fattore di rischio cardiovascolare e renale. Attraverso l'induzione di danno d'organo, questa condizione è infatti in grado di favorire, com'è noto, lo sviluppo di malattia cardio-cerebrovascolare e insufficienza renale¹.

Gli studi epidemiologici mostrano che più del 30% della popolazione generale è ipertesa e questa percentuale supera il 60% nella popolazione anziana². La prevalenza di ipertensione arteriosa è ancora maggiore in pazienti con insufficienza renale - in cui può superare il 90%; oltre il 60% di questi pazienti presenta proteinuria (>300 mg al giorno), noto marker di danno renale e di rischio cardiovascolare². Inoltre, è stata evidenziata una correlazione inversa tra la funzione renale e la prevalenza di ipertensione arteriosa, che è ancora più significativa a filtrati glomerulari più bassi³. In una metanalisi che ha incluso 14 studi con oltre 100.000 pazienti, l'albuminuria è

stata associata a un aumentato rischio di morbilità e di mortalità cardiovascolare⁴. Infine l'associazione tra ipertensione arteriosa e funzione renale è ancora più evidente nei pazienti diabetici⁵.

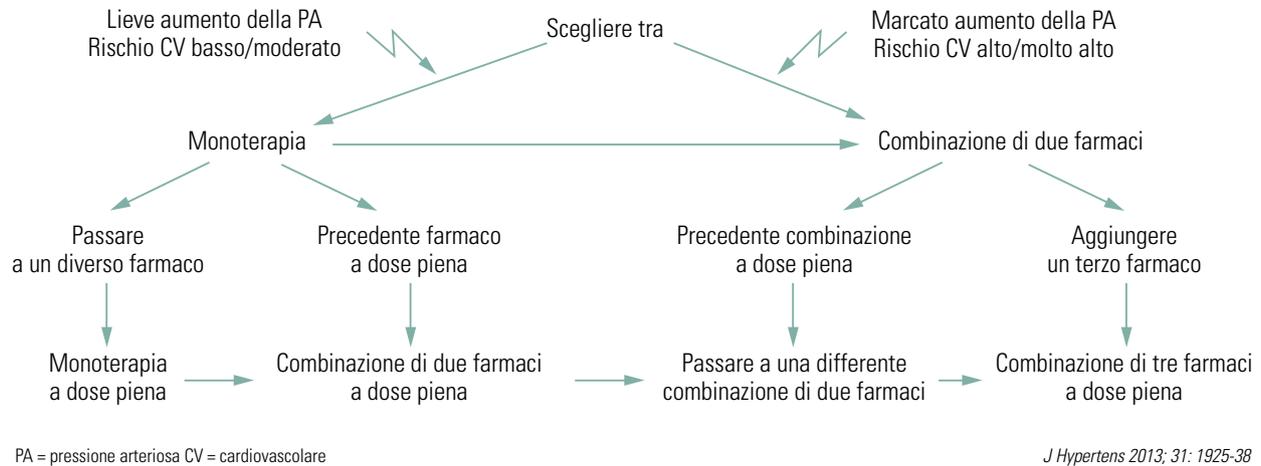
Com'è noto, il rischio associato alla presenza di ipertensione arteriosa è proporzionale ai valori di pressione arteriosa e il loro controllo con la terapia antipertensiva è in grado di diminuire il rischio di eventi cardiovascolari⁶, con il 20% di riduzione degli episodi di cardiopatia ischemica e oltre il 40% delle complicanze cerebrovascolari. Il vantaggio è tanto maggiore quanto migliore è l'entità del controllo pressorio raggiunto. I dati disponibili suggeriscono che purtroppo l'entità del controllo pressorio negli ipertesi è sicuramente ancora insufficiente, con una percentuale di pazienti con pressione arteriosa controllata secondo i target previsti per ottenere i benefici del trattamento e raccomandati dalle Linee Guida, che in Italia risulta inferiore al 40%, analogamente a quanto accade in Europa^{7,8}.

► La terapia di combinazione

Lo scarso successo evidenziato dai dati sul controllo pressorio ha portato le Linee Guida della European Society of Hypertension (ESH) sulla gestione dell'ipertensione arteriosa a dare una particolare enfasi all'importanza del ricorso alla terapia di associazione tra più farmaci antipertensivi¹. Ad oggi il suo impiego è tuttavia piuttosto scarso, rappresentando circa il 40% del trattamento dei pazienti ipertesi. Eppure esistono molte evidenze che dimostrano che l'uso dell'associazione di più farmaci antipertensivi è in grado di ottenere un miglior controllo pressorio¹, superiore a quello ottenuto con il raddoppio del dosaggio del singolo farmaco usato in caso di scarsa risposta alla monoterapia⁹. Inoltre, basandosi sulla stima del profilo di rischio cardiovascolare, le Linee Guida suggeriscono il ricorso alla terapia di combinazione come strategia di elezione nei pazienti che presentano ipertensione di grado più elevato e un profilo di rischio cardiovascolare da elevato a molto elevato¹ (*figura 1*). I

Figura 1

Indicazioni delle Linee Guida ESH 2013 sull'impiego della monoterapia o della terapia di associazione nell'ipertensione arteriosa per raggiungere i target pressori



vantaggi della terapia di combinazione sono anche ben documentati da un'aumentata efficacia antipertensiva, risultato dell'azione contemporanea su diversi meccanismi e della minore incidenza di eventi avversi dovuti alle possibili risposte compensatorie e/o alle dosi più basse utilizzate¹⁰. A questo si aggiunge un maggior livello di compliance, legata essenzialmente alla maggiore facilità di assunzione grazie alla disponibilità di più farmaci in una singola compressa, che aumenta l'efficacia del trattamento stesso. Questi suggerimenti si accordano perfettamente con gli orientamenti della ricerca, che si sta focalizzando sui potenziali benefici del trattamento antipertensivo oltre a quelli che derivano dalla riduzione della pressione arteriosa, indicando in particolare la protezione d'organo come un obiettivo essenziale della terapia.

Tra le associazioni di farmaci, la combinazione tra un antagonista

del sistema renina-angiotensina, sia esso ACE-inibitore o sartano, e un calcio-antagonista ha ricevuto un'eccellente valutazione clinica e viene indicata dalle Linee Guida come preferenziale¹. Lo studio ACCOMPLISH ha dimostrato una superiorità evidente, a parità di controllo pressorio, dell'associazione tra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista rispetto a un ACE-inibitore e un diuretico sulla riduzione dell'incidenza di complicanze coronariche e cerebrovascolari¹¹. L'associazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti ha prodotto nei pazienti diabetici e in quelli con cardiopatia ischemica cronica un sensibile miglioramento della prognosi^{12,13}, suggerendo un ruolo essenziale di questa associazione negli ipertesi con comorbidità. Gli ACE-inibitori hanno infatti un ottimo profilo terapeutico in termini di prevenzione del danno d'organo e sono tra i farmaci di scelta nei pazienti con malattia cardiovascolare

o renale, mentre i calcio-antagonisti hanno un'ottima efficacia antipertensiva e garantiscono un sicuro effetto antipertensivo.

► **Combinazione fissa lercanidipina/enalapril: la protezione renale**

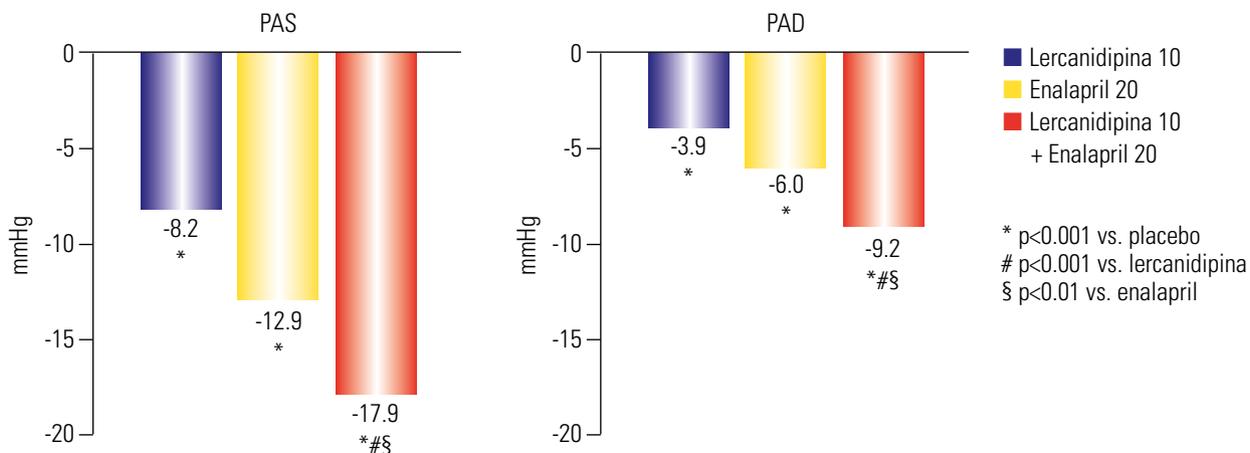
L'associazione di un ACE-inibitore con un calcio-antagonista ha un chiaro razionale fisiopatologico¹⁴ e sembra presentare un notevole effetto sulla nefroprotezione¹⁵.

Di particolare rilevanza per la protezione renale è l'associazione lercanidipina/enalapril, che sembra garantire un'efficacia antipertensiva e un controllo pressorio nettamente superiori alla monoterapia con i singoli farmaci¹⁶ (figura 2).

Con l'aggiunta di lercanidipina 20 mg alla terapia con ACE-inibitori, soprattutto enalapril, o sartani, nel paziente iperteso con malattia renale cronica lieve/moderata sono stati documen-

Figura 2

Variazioni della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) delle 24 ore in pazienti trattati con lercanidipina 10 mg, enalapril 20 mg o con la combinazione dei due farmaci per un periodo di 4 settimane



J Hum Hypertens 2007; 21: 917-24

tati, oltre a un miglior controllo pressorio, una riduzione della proteinuria e una stabilità nel tempo del filtrato glomerulare^{17,18}, evidenziando così un notevole vantaggio in termini di protezione renale (figura 3).

Scholz et al¹⁹ hanno poi dimostrato che la combinazione fissa enalapril/lercanidipina 20/10, oltre a ridurre la pressione arteriosa e determinare un minore indice di variabilità pressoria alla valutazione con il monitoraggio ambulatoriale, ha anche ridotto significativamente la prevalenza di microalbuminuria dal 14.6% al 6.5% (p<0.001).

Questi effetti nefroprotettivi della combinazione lercanidipina/enalapril si possono correlare sia con gli ormai noti da tempo effetti nefroprotettivi dell'enalapril che con la capacità di lercanidipina di indurre non solo vasodilatazione dell'arteriola afferente, come gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici, ma anche dell'arteriola efferente del glomeru-

lo^{17,20}: con questa capacità vasodilatatoria post-glomerulare lercanidipina è in grado di prevenire l'ipertensione intra-glomerulare, uno dei determinanti della induzione/progressione del danno renale.

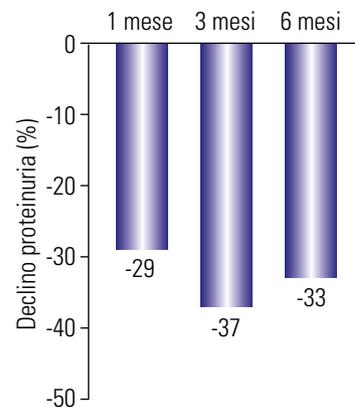
Altri potenziali meccanismi nefroprotettivi accreditati a lercanidipina sono l'inibizione della proliferazione mesangiale, la riduzione dello stress ossidativo^{21,22} (con conseguente maggiore biodisponibilità di ossido nitrico²³), un diretto stimolo alla produzione di ossido nitrico²⁴ e il miglioramento/regressione della disfunzione vascolare in ratti con ipertensione renovascolare²⁵.

► **Conclusioni**

Il principale vantaggio della terapia di combinazione fissa tra due farmaci antipertensivi include una migliore aderenza alla terapia e una minimizzazione della variabilità pressoria. La combinazione di due

Figura 3

Effetti della lercanidipina in pazienti proteinurici trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina



Elaborazione grafica di dati testuali
Ren Fail 2010; 32: 192-7

agenti antipertensivi con meccanismi d'azione diversi, inoltre, può essere in grado di fornire una protezione maggiore sul danno d'orga-

no legato a ipertensione arteriosa e sugli eventi cardio-cerebrovascolari e renali.

La combinazione fissa lercanidipina/enalapril si è dimostrata molto efficace nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, con ridotti effetti collaterali compresa la scarsa evidenza di edemi declivi. La particolare enfasi sulla nefroprotezione con l'utilizzo della combinazione fissa tra lercanidipina ed enalapril è basata non solo sugli effetti nefroprotettivi dimostrati singolarmente dai due farmaci, ma anche sulle evidenze ottenute da studi, alcuni dei quali già pubblicati altri in via di pubblicazione, che hanno confermato l'effetto nefroprotettivo nell'uomo della combinazione fissa. Trial clinici a più ampia scala sono tuttavia necessari ma, considerando i dati finora disponibili, il potenziale nefroprotettivo della combinazione fissa lercanidipina/enalapril non potrà che essere confermato ulteriormente.

Bibliografia

1. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925-38.
2. Martínez-Castelao A, et al. *BMC Nephrol* 2011; 12: 53.
3. Buckalew Jr VM, et al. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
4. Matsushita K, et al. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
5. García-Donaire JA, et al. *Blood Press* 2011; 20: 322-34.
6. Law MR1, et al. *BMJ* 2009; 338: b1665.
7. Tocci G, et al. *J Hypertens* 2012; 30: 1065-74.
8. Banegas JR, et al. *Eur Heart J* 2011; 32: 2143-52.
9. Hirohata A, et al. *Atherosclerosis* 2012; 220: 134-8.
10. Fliser D, et al. *Circulation* 2004; 110: 1103-7.
11. Williams B, et al. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
12. Jamerson K, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
13. Weber MA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 77-85.
14. Laragh JH, Resnick LM. *Kidney Int Suppl* 1988; 25: S162- S174.
15. Bakris GL, et al. *Lancet* 2010; 375: 1173-81.
16. Puig JG, et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24.
17. Robles NR, et al. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80.
18. Robles NR, et al. *Ren Fail* 2010; 32: 192-7.
19. Scholze J, et al. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12:2771-9.
20. Dalla Vestra M, et al. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
21. Shultz PJ, Raij L. *Hypertension* 1990; 15 (2 Suppl): I76-80.
22. Epstein M. *J Hypertens Suppl* 1998; 16: S17-S25.
23. Taddei S, et al. *Hypertension* 2003; 41: 950-5.
24. Berkels R, et al. *Pharmacology* 2003; 69: 171-6.
25. Martinez ML, et al. *Eur J Pharmacol* 2008; 591: 224-30.

Sensibilizzare l'autopalpazione dei testicoli

È necessario promuovere l'autopalpazione dei testicoli nei giovani uomini per individuare precocemente eventuali alterazioni. La Società Italiana di Urologia propone cinque regole

Gli uomini dovrebbero imparare a fare l'autopalpazione dei testicoli, come la donna fa con il seno, per individuare anomalie che andrebbero poste all'attenzione del medico.

Data l'età di insorgenza (spesso precoce) gli esperti confermano che l'autopalpazione è una pratica fondamentale, che può aiutare a individuare precocemente la malattia, assicurando di conseguenza una prognosi migliore.

Vincenzo Mirone, Segretario Ge-

nerale della Società Italiana di Urologia, puntualizza che "Il tumore al testicolo è la neoplasia più comune nei giovani maschi con età compresa fra i 25 e i 49 anni, in piena età riproduttiva, rappresentando circa l'1% del totale e il 3-10% di quelli che colpiscono l'apparato urogenitale maschile. La frequenza della patologia è in crescita (aumentata del 45% negli ultimi 30 anni), ma di contro anche l'efficacia delle cure, con una mortalità in netto calo (il 95% dei casi viene curato)".

È importante sensibilizzare i giovani dopo la pubertà all'autopalpazione del testicolo, insegnandogli di prestare attenzione a qualsiasi modifica possa verificarsi nell'anatomia. "Certo da oltre trent'anni le donne sono oggetto di sensibilizzazione per quanto riguarda l'autopalpazione delle mammelle, ma oggi dobbiamo dare questa possibilità anche agli uomini", continua il Prof. Mirone. "È evidente anche che l'eliminazione della leva obbligatoria è un danno in termini di prevenzione. Per i giovani era un punto di incontro con i medici. Oggi c'è una fascia di popolazione maschile completamente ignorata, che va dall'età post-puberale fino a quando, dopo circa 15-20 anni, generalmente l'uomo si reca dall'urologo".

Autopalpazione: le cinque regole della SIU

L'autopalpazione andrebbe svolta dopo un bagno caldo, che aiuta a rilassare i tessuti dello scroto, e di fronte a uno specchio

1. Avvolgere il testicolo, prima uno e poi l'altro, nel palmo delle mani
2. Poi esaminarlo facendolo ruotare accuratamente tra pollice e indice di entrambe le mani
3. Andare "a caccia" di noduli duri, gonfiori morbidi o tondeggianti o qualsiasi altra anomalia, utilizzando le dita. In caso positivo riferirne prontamente la presenza al medico
4. L'autopalpazione deve essere ripetuta mensilmente
5. Iniziare precocemente a effettuare l'autopalpazione, già tra i ragazzi, perché ciò aumenta notevolmente l'efficacia preventiva della procedura



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



XIII Corso di Formazione Base Medici in Africa Genova, 4/6 giugno 2015

Presidente Prof. E. Berti Riboli – Direttore del corso Prof. L. De Salvo

Dal 4 al 6 giugno si terrà a Genova, presso l'Auditorium del Galata Museo del Mare, la 13ª edizione del corso base di Medici in Africa, rivolto a medici ed infermieri che intendano svolgere azioni di volontariato nei Paesi africani o in altri Paesi in via di sviluppo. Il corso si propone di fornire, in tempi brevi, informazioni sulla situazione sanitaria in Africa, cenni di auto-protezione dalle più frequenti malattie endemiche, cenni di diagnosi e terapia di malattie tropicali di frequente riscontro. Inoltre fornisce l'esperienza di colleghi che sono già stati in tali zone e mette in contatto i futuri cooperanti con alcune delle organizzazioni che lavorano e/o che gestiscono ospedali nei paesi in via di sviluppo. Il Corso è a numero chiuso con un massimo di 45 partecipanti e sarà accreditato ECM (20 crediti formativi). Il costo dell'iscrizione è di 300 euro.

Per le iscrizioni e ulteriori informazioni contattare:



MEDICI IN AFRICA ONLUS
Segreteria Organizzativa
Da lun. a ven. (09.45/13.45)
Tel. 010 3537274
mediciinfrica@unige.it

Troppi inquinanti aerei nelle RSA

Nelle RSA è presente un notevole inquinamento atmosferico indoor che inevitabilmente ha ricadute negative sulla salute respiratoria degli ospiti. Lo segnala uno studio europeo

“Le RSA dovrebbero impegnarsi di più per limitare le fonti d’inquinamento, migliorare la ventilazione e monitorare la salute respiratoria degli ospiti”. L’invito arriva da **Giovanni Viegi**, Past president della European Respiratory Society e tra gli autori di uno studio elaborato per indagare sulla qualità dell’aria nelle RSA e sul suo impatto sulla salute respiratoria degli anziani e condotto ad hoc in UE. Alla ricerca hanno partecipato, tra gli altri, gli Istituti Cnr di fisiologia clinica di Pisa e di biomedicina e immunologia molecolare di Palermo. I risultati dello studio confermano la relazione tra l’esposizione degli alti livelli di PM 10 e NO2 con respiro affannoso e tosse, di PM 0.1 e sibili, di formaldeide e BPCO.

I ricercatori hanno raccolto dati relativi a cinque agenti inquinanti indoor provenienti da fonti quali impianti di riscaldamento e condizionamento, materiali edili, arredi, disinfettanti e prodotti per la pulizia - PM10, PM0.1, formaldeide, NO2 e O3 - in 50 residenze di sette Paesi (Belgio, Danimarca, Francia, Grecia, Italia, Polonia e Svezia), coinvolgendo 600 ospiti di età >65 anni (media 82 anni), di cui il 74% donne.

► Risultati della ricerca

“Sul totale europeo, e considerando che il 40% del campione è composto da fumatori e che il 19% subisce



fumo passivo, abbiamo rilevato le seguenti prevalenze: 7% asma, 29% tosse, 24% espettorato, 14% respiro sibilante, 46% respiro affannoso”, spiega Viegi. In Italia il 9% degli ospiti monitorati presenta asma, il 30% tosse, quasi il 40% espettorato, il 22% respiro sibilante.

“Le associazioni risultano maggiori nell’81% di ambienti dichiarati dagli stessi responsabili come poco ventilati e per gli ospiti di età superiore agli 80 anni ma, è importante evidenziare, anche con concentrazioni di inquinanti entro i limiti delle linee guida internazionali.

Il rischio aumentato negli ospizi europei è del 73% di contrarre tosse a causa di polveri inalabili, del 53% di tosse per ossido di azoto, del 249% di Bpco a causa di formaldeide e del 182% di respiro sibilante a causa delle polveri ultrafini. In caso di elevato livello di CO₂, la concentrazione media è di 572 parti per milione, il maggior rischio di contrarre la Bpco è del 194%, respiro affannoso del

68%, respiro sibilante del 93%, tosse del 101%”.

Con l’innalzamento dell’aspettativa di vita, un numero sempre maggiore di persone vive in residenze sanitarie assistenziali quando, con l’invecchiamento e la ridotta mobilità, il corpo diventa più suscettibile ai danni causati dall’inquinamento atmosferico indoor. “I nostri risultati hanno indicato un effetto indipendente di diversi agenti inquinanti sulla salute respiratoria degli anziani, ospiti permanenti di queste residenze. È auspicabile che i referenti si attivino per migliorare la qualità dell’aria delle RSA e anche i Mmg che spesso si recano nelle RSA per visitare i loro assistiti potrebbero avere un ruolo di sorveglianza delle strutture”, conclude Viegi. Gli autori ritengono anche necessari ulteriori studi per valutare più residenze, nonché studi mirati alla valutazione dei metodi di prevenzione più efficaci.

Bibliografia

- Bentayeb M et al. Indoor air quality, ventilation and respiratory health in elderly residents living in nursing homes in Europe. *Eur Respir J*, published ahead of print 2015, doi:10.1183/09031936.00082414



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone l’intervista a Giovanni Viegi