

SCUOLA DI RICERCA

CORSO DI FORMAZIONE SPECIFICA IN MEDICINA GENERALE



LA MEDICINA GENERALE IN RICERCA

CI RACCONTIAMO
XVI EDIZIONE

A cura di Maria Zamparella

Redazione:

Amedeo Ambron, Chiara Buono, Annamaria Catino, Lucia Defonte, Vincenzo Delvecchio, Gabriele Vincenzo Gaudiuso, Davide Gramegna, Giacomina Lanzillotta, Linda Lopez, Stefania Manzari, Nadia Minerva, Manuel Nuzzolese, Anna Passarella, Alessia Piscitelli, Marina Purzolu, Raffaele Sanseverino, Vito Torres, Teresa Tricarico, Maria Zamparella, Maria Zinfollino

La RICERCA In Cure Primarie

"Continuiamo a raccontarci..."

a cura di Maria Zamparella

"Continuiamo a raccontarci..."

Siamo alla XVI edizione, in questa rovente estate 2024 l'impegno dei colleghi in Formazione Specifica, Triennio 2022-2025, tra il lavoro, la frequenza dei Seminari e dell'attività pratica continua a gratificarmi per la dedizione e l'entusiasmo manifestato ad arricchire il loro percorso formativo di contenuti scientifici, di conoscenze, di aggiornamenti e di ricerca clinica, tutti utili ad acquisire competenze per la futura professione di MAP. Il percorso di Formazione Specifica è volto, da sempre, ad arricchire di contenuti, a sensibilizzare e migliorare la ricerca clinica in Primary Care ma anche a far acquisire il sapere, il saper comunicare, il saper fare e le conoscenze necessarie per il management della futura professione da svolgere nel setting delle Cure Primarie.

..... poiché

"La ricerca soddisfa i bisogni professionali ed in tal senso la ricerca può fornire motivazioni. La ricerca è Formazione".



Maria Zamparella

zamparella.maria@gmail.com

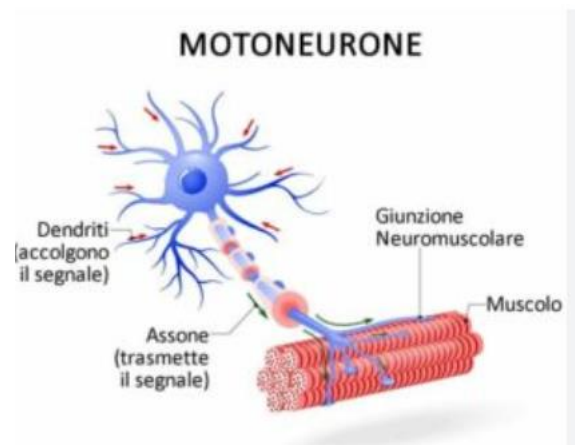
“ Malattie del motoneurone nell’ambito della Medicina Generale”

Il termine “malattie del motoneurone” indica un gruppo esteso di disturbi neurologici che possono manifestarsi come sindromi sporadiche o familiari, la cui causa neuropatologica è la degenerazione dei neuroni motori.

In base alla sede del motoneurone coinvolto, si distinguono:

- malattie del motoneurone superiore (1°) come la Sclerosi Laterale Primaria (PLS): insorge tipicamente intorno ai 50 anni con perdita di forza e spasticità ai 4 arti; la prognosi risulta migliore della SLA.
- malattie del motoneurone inferiore (2°) come la Atrofia muscolare progressiva (PMA) che riguarda l’adulto o la Atrofia muscolare spinale (SMA): malattia geneticamente determinata che coinvolge il gene SMN1, presente sul cromosoma 5. Si distinguono diversi tipi in base al tipo di mutazione, all’età di esordio e al quadro clinico.
- malattie del primo e secondo motoneurone come la SLA che è in assoluto la più comune.

Concentrando l’attenzione maggiormente su quest’ultima, vediamo quale è il ruolo del medico di medicina generale nella gestione di questo tipo di pazienti.



UNA FINESTRA SUI NOSTRI LAVORI

I nostri lavori saranno
presentati al
Wonca Europe 2024



**Title: Violence in Healthcare:
cognitive study on Apulian
General Practitioners**

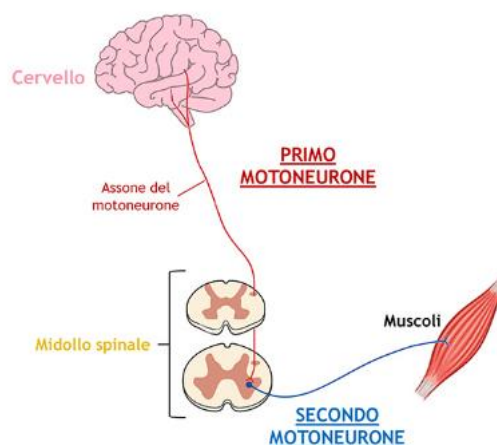
ID 400

27.09.2024: Speaker Maria Zamparella

Authors: M. Zamparella,
T. Tricarico

Background: Law n. 113/2020 established the ONSEPS, provided for fines of up to 5,000 euros and penalties of up to 16 years of prison and provided for operational protocols with the police to ensure rapid intervention.

Aims: It is to describe the type and number of attacks suffered, to monitor emotional involvement and



Essendo la SLA una malattia neurodegenerativa, che, nella sua forma più severa, porta rapidamente il paziente ad uno stato di disabilità estrema e morte, ruolo fondamentale del medico di medicina generale è quello di eseguire una diagnosi precoce in modo tale da inviare quanto prima il paziente dallo specialista neurologo per intraprendere terapie finalizzate al rallentamento della progressione della malattia.

La SLA ha una prevalenza di circa 5-7 casi ogni 100000 abitanti, viene pertanto considerata una malattia rara, maggiormente frequente nei maschi.

L'eziologia è ad oggi sconosciuta, sebbene si sia osservato che diversi geni siano coinvolti nello sviluppo della stessa: in particolare C9ORF72, SOD1 e TARDBP.

Fare diagnosi di SLA non è per nulla semplice, dal momento che l'esordio è molto subdolo e non esiste una indagine con cui poter fare diagnosi certa, ma è una diagnosi che avviene per esclusione di altre malattie neurologiche.

Come accennato sopra la SLA è una malattia che coinvolge sia il primo che il secondo motoneurone, quindi importante è ricordare la semeiotica neurologica.

Segni di danno del primo motoneurone sono: spasticità muscolare, riflessi neuromuscolari vivaci, segno di Babinski, segno di Hoffmann,

interruption of work and to propose support methodologies for healthcare workers and management techniques and finally to prevent episodes of aggression.

Material and Methods:

Google Survey was administered to all Apulian healthcare workers through emails, text messages and social media by the OMCeO Bari.

Results: the health workers interviewed were 1450, the General Practitioners were 590, the acts of violence were 239. The survey data highlights: the aggressions are verbal 98% physical 38%; 80% of healthcare workers do not feel safe in the workplace and 95% are not protected by the institutions, the Balint methodology is little known (83%). 50% of General Practitioners have suffered aggression (80% women), the psychological and social condition influences aggression (90%), fear is the most experienced emotion (60%), the relationship with the patient has changed (50%), violence is considered a risk of the profession (53%).

segno del grugno, riflesso glabellare, clono, riso o pianto spastico, sbadiglio forzato e labilità emotiva.

Segni di danno del secondo motoneurone sono: astenia, flaccidità muscolare, atrofia muscolare (segno molto caratteristico è l'atrofia del primo interosseo), riflessi neuromuscolari fiacchi o assenti, fascicolazioni muscolari.

Sempre assenti sono invece manifestazioni di tipo sensitivo e alterazione della motilità oculare intrinseca ed estrinseca. Mentre, sebbene nella maggior parte dei casi la SLA non si associ a deficit di tipo cognitivo, in alcuni casi ci può essere una concomitante demenza fronto-temporale.

La diagnosi di SLA si fa seguendo i criteri di El Escorial, i quali si basano sulla presenza di segni di primo e secondo motoneurone nei 4 distretti corporei, ovvero bulbare, cervicale, toracico e lombosacrale:

-SLA DEFINITA: segni di primo e secondo motoneurone in almeno 3 distretti;

-SLA PROBABILE: segni di primo e secondo motoneurone in almeno 2 distretti, con alcuni segni di primo motoneurone craniali rispetto a quelli di secondo motoneurone;

-SLA PROBABILE SUPPORTATA DA ESAMI DIAGNOSTICI: segni di primo e secondo motoneurone in almeno un distretto, o segni di primo motoneurone associati a segni di secondo motoneurone evidenziabili all'EMG in almeno un distretto;

- SLA POSSIBILE: segni di primo e secondo motoneurone in almeno un distretto, o segni di primo motoneurone in almeno due distretti o segni di secondo motoneurone in distretti superiori a quello di secondo motoneurone;

-SLA SOSPETTA: solo segni di secondo motoneurone, con esclusione di altre possibili cause.

All'attenzione del medico di medicina generale quindi può giungere spesso un paziente che lamenti una riduzione della massa muscolare pur non avendo modificato la dieta, una riduzione della forza,

70% General Practitioners do not know de-escalation techniques, 46% would like to participate in Balint groups, 53% do not intend to follow self-defense courses. Risk factors: long waits, reduced number of staff and lack of training cause 80% of situations favoring violent acts.

Conclusion: attacks are increasing despite the implementation of many measures taken by law 113/2020. It's necessary to reduce waiting lists, to increase the number of staff and promote training courses for empathic communication, early identification and management of violence through de-escalation techniques and to encourage the use of the Balint methodology as a valid support tool for carers.



l'incapacità progressiva di svolgere alcune funzioni della vita quotidiana, storia di cadute e così via. Queste situazioni, da non sottovalutare, devono porre al medico il sospetto che possa trattarsi di una malattia del motoneurone, nello specifico nella sua forma detta spinale, sicuramente più diffusa e con una prognosi migliore. Questi segni rischiano di essere sottovalutati dal medico, ma anche dal paziente, perché associabili a una storia di discopatie o di fisiologico invecchiamento, quindi il rischio è di ritardare la diagnosi e, quindi, la terapia col riluzolo, condannando il paziente ad una progressione più rapida della malattia e ad una maggiore disabilità.

Altri segni invece, propri della forma bulbare, meno diffusa, ma a prognosi peggiore sono quelli che riflettono un danno a livello dei nervi cranici, quindi spesso ci si può ritrovare di fronte all'insorgenza di una disartria, una disfonia, una disfagia, spesso quest'ultima accompagnata da scialorrea, o di una dispnea. Questi segni sono meno subdoli di quelli spinali, quindi mettono in allarme molto più facilmente sia il medico che il paziente. La presenza di una disfagia o di una dispnea pone il paziente a serio rischio: la prima per il rischio di ab ingestis, la seconda per il rischio di insufficienza respiratoria.

Non di rado vi è la copresenza di segni di danno sia a livello bulbare che spinale.

La paralisi è progressiva e causa il decesso per insufficienza respiratoria in media dopo 2-3 anni, nei casi a esordio bulbare, e dopo 3-5 anni, nei casi di SLA a esordio a partire dagli arti.

Di fronte a questi segni, compito del medico di medicina generale è eseguire un accurato esame obiettivo neurologico per mettere in evidenza i segni, sopra visti nel dettaglio e, nel caso di positività degli stessi, inviare il paziente da un neurologo con il sospetto diagnostico di malattia del motoneurone. Sarà poi compito dello specialista eseguire tutte le indagini atte ad escludere altre patologie neurologiche e, per esclusione, giungere alla diagnosi di SLA. Un possibile valido aiuto per accelerare il processo diagnostico può essere l'esecuzione di un'EMG sia del distretto craniale che dei quattro arti per mettere in evidenza un danno a carico del secondo motoneurone.



Nel caso di conferma diagnostica da parte dello specialista neurologo, questi procede, con apposito piano terapeutico, alla somministrazione del farmaco riluzolo, che riduce il danno ossidativo a livello neuronale con conseguente rallentamento della morte dei neuroni e della progressione della malattia. Il riluzolo va assunto quotidianamente ogni 12 ore.

Un farmaco più recente è il tofersen, un oligonucleotide antisenso, utilizzabile solo nei pazienti che mostrano evidenza della mutazione del gene SOD1.

Il compito del medico di medicina generale non si esaurisce con il cercare di fare diagnosi precoce, ma anche nel seguire in cronico un paziente affetto da SLA.

Come più volte ribadito, la SLA, seppur presentandosi in forme clinicamente molto diverse, dalle più lievi alle più severe, rimane una malattia degenerativa, quindi compito del medico di medicina generale è vigilare sulle nuove problematiche e necessità che potrebbero insorgere.

Nello specifico: nel caso di insorgenza di una disfagia, bisogna indirizzare il paziente, dopo una valutazione otorinolaringoiatrica e relativi esami diagnostici come la FEES con prove deglutitorie, ad un tipo di alimentazione che metta meno a rischio di soffocamento lo stesso, prediligendo l'assunzione di cibi con una consistenza semisolida ed omogenea. Nel caso di una disfagia più marcata, non più gestibile con la modificazione della dieta, si può passare alla richiesta di consulenza gastroenterologica e chirurgica per valutare l'impianto della PEG.

Una valutazione otorinolaringoiatrica può essere richiesta anche nel caso di insorgenza di disartria che ponga il paziente in una condizione di difficoltà comunicativa così da avviarlo a percorsi di tipo logopedico. Problematiche di tipo respiratorio possono richiedere la necessità di una consulenza pneumologica con successiva eventuale NIV o nei casi peggiori la tracheotomia. L'inserimento di una cannula tracheostomica si presenta altresì necessaria per l'aspirazione delle secrezioni bronchiali, essendo impossibile per il paziente con SLA avanzata avere una tosse efficace ad eliminarle in maniera spontanea.

UNA FINESTRA SUI
NOSTRI LAVORI

I nostri lavori saranno
presentati al
Wonca Europe 2024



Title: The multidisciplinary approach, initiative medicine and proximity medicine for tobacco cessation in Primary Care: "the open days"

ID 273

Author of poster: Chiara Buono

Authors: C. Buono, M. Zamparella, M. Zinfollino, A. Ambron, S. Manzari, A. Catino

Background: The cognitive survey conducted in the first phase of our study on tobacco use in the territory of Bari (155 questionnaires, completed online) anonymously

Aspetto importante è anche cercare di preservare per quanto più tempo possibile l'autonomia del paziente, in tal senso può esser utile un consulto fisiatrico sia per l'avvio di un percorso fisioterapico che rallenti il processo di atrofia muscolare e l'instaurarsi di aderenze, sia per la fornitura di presidi che possano aiutare il paziente nelle sue attività quotidiane e la preservazione delle funzioni indenni.

In ultimo, ma non meno importante, potrebbe essere necessario indirizzare il paziente verso un percorso di tipo psicologico, in quanto questo tipo di patologia impatta molto sulla sfera emotiva sia del paziente che dei care givers.

Il paziente con SLA è un paziente estremamente complesso che vede il medico di medicina generale impegnato in percorsi di assistenza domiciliare. In Puglia esiste un percorso di assistenza domiciliare apposito per questo tipo di patologia, strutturato con l'AIR del 2007 in un progetto sperimentale di assistenza domiciliare che vede i MAP assumere la presa in carico domiciliare dei pazienti affetti di SLA con una assistenza integrata nella rete Regionale. I dettagli del percorso domiciliare di assistenza ai malati di SLA sono riportati nell'art. 8 dell'AIR Puglia, 8 ottobre 2007.

Un accenno è doveroso farlo anche per quanto riguarda la SMA, malattia che colpisce soltanto il secondo motoneurone. Anche in questo caso si parla di malattia rara, però a differenza della SLA è nota la causa. La SMA è dovuta a una mutazione omozigote o eterozigote composta a carico del braccio lungo del cromosoma 5. Questa regione cromosomica codifica per la proteina SMN1 responsabile della sopravvivenza dei motoneuroni. Questa patologia interessa, come diagnosi iniziale, principalmente i pediatri, in quanto l'esordio è nella gran parte dei casi infantile. In Puglia è presente da qualche anno un programma di screening neonatale che permette una diagnosi precocissima così da indirizzare il neonato alla terapia genica onde evitare che il danno neuronale possa portare ai livelli di disabilità a cui sono giunti i pazienti che, fino ad ora, hanno ricevuto una diagnosi tardiva. Tuttavia è una patologia che deve interessare anche il medico di medicina generale, oltre che per la gestione in cronico del paziente che è riuscito a

showed that the GP (general practitioner) is the reference figure to achieve empowerment of people starting a smoking cessation pathway.

Aims: The second phase of the study assessed, through ongoing open days; the smoking habits of the enrolled subjects and their knowledge about the consumption of electronic cigarettes (e-cigs) and Heat not Burn (HnB) devices.

Materials and methods: Four open days were held at the outpatient clinics of the GP, in the period between September 2022 and September 2023, with pulmonologists, oncologists, and psychologists from the Smoke-Free Center of the IRCCS (Scientific Research and Healthcare Institute) of Bari; 20 subjects with smoking habits who filled out a 27 question questionnaire on smoking habits.

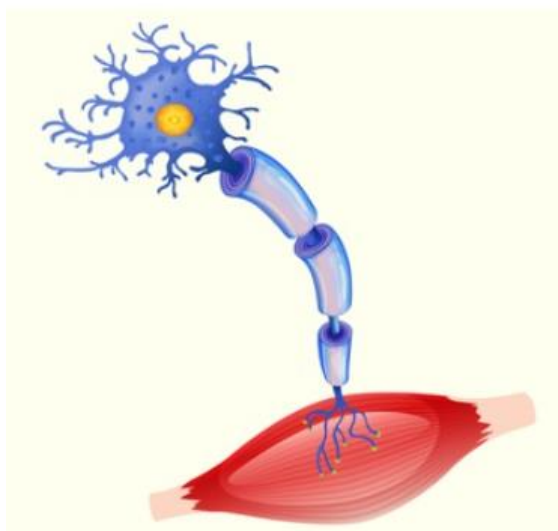
Results: Of the 20 enrolled participants (8 female -12 male): 70% smoke cigarettes; 30% use HnB devices; 50% have independently attempted to quit smoking and 95% have medium to high

raggiungere l'età adulta, in modalità molto simili a quanto detto per la SLA, anche per la capacità di fare diagnosi precoce in quei pazienti con forme moderato-lievi di SMA (forma III e IV) con insorgenza in età adolescenziale o adulta.

In questo caso andremo ad osservare soltanto segni neurologici di danno del secondo motoneurone e, nel caso di sospetta SMA, indirizzare il paziente allo specialista neurologo. Questi tramite l'indagine genetica confermerà la diagnosi e indirizzerà il paziente alla terapia genica, che, nel caso degli adulti, si avvale attualmente di due opzioni: nusinersen, a somministrazione intratecale con una dose di carico a 0, 14, 28 e 63 giorni e poi ogni 4 mesi, o risdiplam, a somministrazione orale giornaliera.

Questi farmaci agiscono promuovendo la produzione della forma completa della proteina SMN2, proteina simile a quella mancante in questi soggetti, ovvero la SMN1, rallentando così la progressione della malattia. Essendo questa una patologia a trasmissione autosomica recessiva, importantissima è l'anamnesi familiare: indagare sulla presenza di altri casi in famiglia e la presenza di matrimoni fra consanguinei.

*Lucia Defonte
Raffaele Sanseverino
Vito Torres*



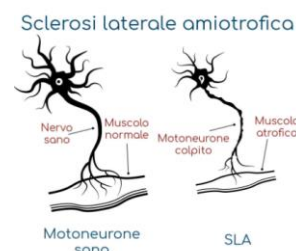
motivation to quit, preferring, 50%, psychological counseling; 90% consider electronic devices ineffective for cessation; 100% are unaware of the existence of cessation centers. The main symptoms reported are: cough, impaired taste and smell. 3 thanks to open days, have started the pathway at the smoke-free center, and among them, 1 has quit smoking.

Conclusions: there is insufficient information about the pathways in their territories; proactive and proximity medicine, to be carried out in Primary Care with a multidisciplinary approach, are fundamental.



Bibliografia e Riferimenti

1. Surgaman EA, Nagan N, Zhu, et al: Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet 20:27-32, 2012
2. Monani UR: Spinal muscular atrophy: a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease. Neuron 48:885-896, 2005
3. Bharucha-Goebel D, Kaufmann P: Treatment advances in spinal muscular atrophy. Curr Neurol Neurosci Rep 17:91, 2017
4. Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. Ann Neurol 81:355-368, 2017
5. Waldrop MA, Kolb SJ: Current treatment options in neurology—SMA therapeutics. Curr Treat Options Neurol 21:25, 2019
6. Arnold ES, Fischbeck KH: Spinal muscular atrophy. Handb Clin Neurol 148:591-2018
7. Kolb SJ, Kissel JT: Spinal muscular atrophy. Neurol Clin 33:831-846, 2015
8. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E: Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 6:71, 2011
9. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al: Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology 83:810-817, 2014
10. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al: The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology 69:1931-1936, 2007
11. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al: Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol 82:883-891, 2017
12. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, et al: A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. J Neurol Sci 146:67-72, 1997
13. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al: Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 80:155-165, 1995
14. Scheffer H, Cobben JM, Matthijs G, Wirth B: Best practice guidelines for molecular analysis in spinal muscular atrophy. Eur J Hum Genet 9:484-491, 2001
15. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, et al: Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. Genet Med 13:686-694, 2011



UNA FINESTRA SUI
NOSTRI LAVORI

I nostri lavori saranno
presentati al
Wonca Europe 2024



**Title: Assessing bone health
in parkinson's patients: a
retrospective survey reveals
gaps in evaluation,
treatment and management
strategies**

ID 1015

Author of poster: Manuel Nuzzolese

Author: M. Nuzzolese

Background: Osteoporosis in England and Wales causes 180,000 fractures yearly, influenced by factors like sex, age, menopause, corticosteroids, smoking, alcohol, fractures, rheumatological conditions, low BMI.



This study aims to assess bone health in Parkinson's patients prone to falls, treatment rates, and DEXA scans performed.

Method: A retrospective survey was conducted on 32 patients with Parkinson's disease attending Dr. Daunt's clinic in 2021, comprising 19 males and 13 females. Among them, 24 patients had a history of falls, while 8 did not.

Results: Among the 32 patients audited, 24 (75%) had a history of falls, whereas 8 (25%) did not.

Data revealed that among the 24 patients with a history of falls, 12 (50%) had their bone profile and vitamin D checked within the past two years, while 6 (25%) had only their bone profile checked, and another 6 (25%) had neither updated. Only 7 patients (29%) received bone protection out of the 24 with a history of falls, and 9 patients (38%) had undergone DEXA scans.

Additionally, 5 out of the 8 patients without a history of falls had their bone profile checked in the past two years.

Analysis: This study underscores the need for better bone health assessment and management in Parkinson's disease patients.

PILLOLE

*Il ruolo del MAP nella diagnosi e nel
monitoraggio clinico delle OSA*

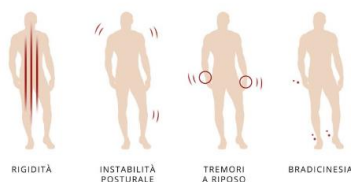
L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è un disturbo respiratorio frequente spesso sottovalutato, nonostante la sua elevata prevalenza, dai soggetti che non riferiscono al medico sintomi tipici, quali il russamento e la sonnolenza diurna. Altre volte invece il soggetto non ne è consapevole e diventa indispensabile raccogliere l'anamnesi dal partner o da un familiare che condivida lo stesso tetto.

L'identificazione e il riconoscimento dei fattori di rischio possono facilitare il sospetto di apnea da sonno durante la valutazione dei soggetti che si rivolgono al MAP. Questi fattori comprendono sia elementi strutturali (ad esempio, anomalie cranio-facciali e delle vie aeree superiori) sia non strutturali (ad esempio, fumo, uso di alcolici o consumo di sedativi). Sebbene gli uomini siano più a rischio, le donne in post menopausa che non ricevono una terapia ormonale sostitutiva corrono rischi simili. Sono state inoltre associate all'OSA alcune patologie, come ipotiroidismo, acromegalia, amiloidosi, sindrome di Cushing e sindrome di Down, pertanto un esame fisico completo può fornire ulteriori indizi. Una volta presa in considerazione la possibilità di OSA, il passo successivo è quello di chiedere ai pazienti i loro sintomi.



With only half receiving recent evaluations, and low rates of treatment and DEXA scans, proactive measures are essential to prevent fractures and improve overall well-being in this population.

Conclusion: Improved bone health assessment and management are crucial for Parkinson's disease patients.



Possiamo distinguerli principalmente in:

NOTTURNI

- Senso di soffocamento o choking durante il sonno
- Nicturia
- Frequenti risvegli notturni
- Russamento abituale e persistente
- Pause respiratorie nel sonno riferite dal partner
- Sudorazione notturna per aumento sforzo inspiratorio
- Sonno non riposante

DIURNI

- Eccessiva sonnolenza diurna
- Difficoltà di concentrazione e attenzione
- Cefalea al risveglio
- Difficoltà a rimanere svegli, tendenza ai "colpi di sonno" improvvisi
- Ridotta capacità di memoria
- Riduzione della libido e potenza sessuale
- Cambiamenti nell'umore o nel comportamento

I MAP svolgono un ruolo fondamentale nell'identificazione di questi pazienti e devono valutare attentamente anche le comorbidità, soprattutto quelle legate al rischio cardiovascolare. Soggetti affetti da ipertensione arteriosa resistente al trattamento, ipertensione polmonare e fibrillazione atriale ricorrente dopo cardioversione/ablazione devono essere prioritariamente sottoposti a test diagnostici per l'OSA. L'apnea ostruttiva è stata inoltre associata al diabete di tipo 2, alla sindrome metabolica, all'asma, coronaropatia e malattia cerebrovascolare.

Per diagnosticare l'OSA nelle cure primarie è indispensabile aumentare la consapevolezza e migliorare la comunicazione. La mancanza di medicina di iniziativa e di ambulatori dedicati, l'organizzazione del lavoro di assistenza primaria spesso non consente ai MAP di concentrarsi sui sintomi riferiti dai pazienti, senza prestare sufficiente attenzione alla qualità del sonno. A ciò si aggiunge la tendenza dei medici a sottovalutare i rischi associati all'OSA, che non è direttamente correlata alla mortalità, nonostante sia chiaramente collegata ai rischi cardiovascolari.

UNA FINESTRA SUI NOSTRI LAVORI

Il lavoro presentato alla 4th
International Conference on
Public Health and Healthcare
Management



11:40-12:05 Title: Proximity medicine and the impact of covid 19 management in primary Care
M. Zamparella, A. Piscitelli, ASL BARI, Bari, Italy

**Title: Proximity medicine and
the impact of covid 19
management in Primary Care**

Presentation Category: Oral

06.07.2024: *Speaker* Maria Zamparella

Authors: M. Zamparella,
A. Piscitelli

Background: The health emergency for the Sars-CoV-2 pandemic has highlighted the need for hospital-territory integration, a reorganization of primary care to improve care and provide answers to health questions at the citizen's home, creating

Fortunatamente sono disponibili diversi strumenti diagnostici semplici e all'orizzonte se ne profilano di ancora più sofisticati, guidati dall'intelligenza artificiale.

I questionari sono strumenti semplici ma preziosi a questo scopo.

Il questionario STOP comprende quattro domande chiave:

Russa rumorosamente (più forte del volume parlato o abbastanza forte da essere sentito attraverso le porte chiuse)?

1. Si sente spesso stanco, affaticato o assonnato durante il giorno?
2. Qualcuno ha osservato che lei smette di respirare durante il sonno?
3. È iperteso o in cura per l'ipertensione?

Il questionario STOP-BANG aggiunge quattro attributi clinici:

- Obesità (BMI > 35 kg/m²)
- Età (>50 anni)
- Misura del collo (40 cm, o 16 pollici)
- Il sesso
- I pazienti vengono classificati come: basso, intermedio o alto rischio di OSA

In presenza di dati suggestivi per OSA il paziente viene sottoposto ad ossimetria notturna domiciliare, esame non invasivo finalizzato a registrare eventuali cali di saturazione compatibili con fenomeno ostruttivi; qualora questi fenomeni fossero presenti l'ossimetria viene definita positiva. Sulla base dell'anamnesi, dell'indagine clinica e obiettiva, dall'eventuale presenza di fattori di rischio e dalla presenza di ossimetria notturna positiva si stabilisce se è necessario che il paziente prosegua l'iter diagnostico, cioè che si sottoponga a un monitoraggio cardio respiratorio notturno oppure ad una polisonnografia.

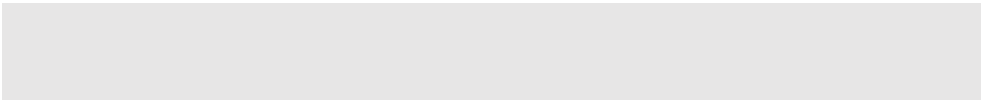
La gestione delle principali cronicità, in un contesto di organizzazione territoriale complessa e con ottimizzazione delle risorse umane ed economiche disponibili (strutture di cure primarie complesse multiprofessionali), dovrebbe sempre più prevedere il controllo clinico e strumentale di I livello ad opera del Medico di Medicina Generale, attraverso metodologie di gestione specifiche, secondo una tempistica costituita innanzitutto dalla valutazione globale del singolo paziente e in secondo luogo dalla diagnostica raccomandata dalle linee guida, necessariamente da personalizzare per ciascun paziente.

proximity medicine as declined by the PNRR. The aim A retrospective study was conducted to offer a global vision on the management of the COVID19 disease in primary care, between March 2020 and July 2021. Material and methods: A survey consisting of 33 questions was administered electronically to GPs aged between 30 and 49, with a number of patients between 1300 and 1500. Results: There were 150 patients in the study period (10% of the total). The most affected age group: 50 to 79 years old, predominantly F. The symptoms, according to NYH: 45% fall into stages I and II, 35% in stage III, 19% in stage IV and 1% in stage V Comorbidities and vulnerabilities were investigated among patients in stages III/IV/V: CV risk is predominant, followed by lung diseases and tumors in the active phase, with neuropsychiatric and neurodegenerative pathologies the least frequent. . Family doctors used the USCA service in 12%	La consulenza specialistica per interventi di II livello dovrebbe essere dispensabile nelle stesse strutture organizzate territoriali, limitando l'accesso ospedaliero alla diagnostica complessa e alle problematiche acute gravi. Il ruolo del Medico di Medicina Generale è fondamentale per selezionare precocemente i pazienti con maggiori probabilità di avere la malattia, avvalendosi di strumenti alla portata della Medicina Generale quali la longitudinalità assistenziale e le cartelle cliniche informatizzate orientate per problemi. La conferenza Stato-Regioni ha siglato, il 12 maggio 2016, un documento (87/ CSR) che prevede la creazione, da parte delle regioni italiane, di uno specifico percorso per i pazienti con Apnee Notturme. Un percorso di prevenzione, diagnosi e terapia che prevede il potenziamento degli Ambulatori territoriali e la presa in carico multidisciplinare secondo le specificità di una patologia cronica come l'OSA. In questo senso AAI ha sensibilizzato e collaborato nei seguenti tavoli tecnici regionali: - o Lazio, Puglia, Sicilia, Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia e Toscana. - o Attualmente questo percorso è stato deliberato in Abruzzo (novembre 2019); - o in Puglia (recepito nel 2017) e in attesa della creazione della rete territoriale. La Regione Puglia, recepito l'accordo Stato-Regioni del 12/05/2016, ha redatto e pubblicato sul Burp Puglia n.202 del 28/08/2017) il documento "Rete regionale OSA: definizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale di riferimento (regionale) per la gestione del paziente con sindrome delle Apnee ostruttive del sonno (Osa)". Poichè la OSA è la più frequente causa medica di eccessiva sonnolenza diurna (ESD) risulta essere responsabile del 21,9% degli incidenti stradali. I soggetti che ne sono affetti hanno un rischio per incidente stradale da 2 a 7 volte superiore a quello osservato nei soggetti sani. Tale rischio è più che doppio rispetto a quello imputabile all'abuso di alcool e/o al consumo di ansiolitici o cannabis.
---	---



of cases and nurses in 37%, in 91% of cases it was not necessary to activate 118. The most used home therapy is represented by NSAIDs followed by paracetamol, cortisone, LMWH, oxygen therapy and antibiotic therapy. As regards the clinical consequences of the infection, 31% have respiratory consequences, 27% cardiovascular, 23% psychological, 19% physical.

Conclusions: The pandemic has changed the approach to the patient by favoring telephone contact (90%) and home management of the disease by instructing the patient on monitoring oxygen saturation (today 70% of patients are equipped with a pulse oximeter). Young GPs especially participated in the study, highlighting that they are more inclined towards computerized data collection. General Medicine managed to cope with the state of emergency, despite some critical issues that initially emerged and to be appropriate for the management and care of patients with COVID19 disease by limiting



Studi recenti indicano che la OSA è un significativo fattore di rischio anche per infortuni sul lavoro e ridotta performance lavorativa. È inoltre fattore di rischio per insufficienza respiratoria, ipertensione arteriosa sistemica e morbidità cardio- e cerebrovascolare.

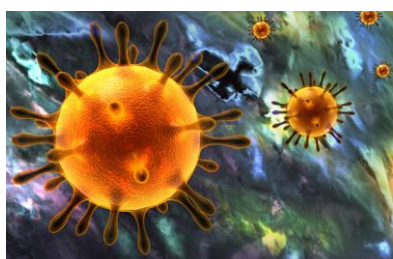
Il trattamento, oltre a misure di ordine generale quali la riduzione del peso corporeo, evitare l'assunzione di alcool o ipnotici prima di andare a letto, evitare il fumo di sigaretta, trattare i processi infiammatori delle prime vie aeree, evitare il decubito supino durante il sonno, consiste di terapie specifiche tutte finalizzate a garantire la pervietà faringea durante il sonno. L'applicazione di una pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) assicura la scomparsa o quantomeno la significativa riduzione del numero e durata delle apnee e ipopnee ostruttive sonno-correlate, diminuisce inoltre il numero di incidenti stradali, corregge l'insufficienza respiratoria, riduce il rischio cardio- e cerebrovascolare e migliora i deficit neurocognitivi.

Di conseguenza si riduce il numero delle visite mediche, dei giorni di ricovero, del consumo dei farmaci e la mortalità, motivo per cui la CPAP è ancora oggi considerato il trattamento di prima scelta della OSA.

Sono quindi disponibili strumenti che rendono possibile lo screening sul territorio in modo sostenibile per il MMG e che facilitano l'emersione di un quadro clinico che, sulla base dei dati di prevalenza internazionalmente noti, in Italia appare sottodiagnosticato.

Successivamente alla conferma diagnostico-strumentale e all'eventuale prescrizione del trattamento il MMG, d'intesa e in collaborazione con gli specialisti coinvolti nella gestione della OSA, è figura centrale nella prevenzione e gestione delle complicanze cardio- e cerebrovascolari caratterizzanti la storia naturale della OSA quando non diagnosticata o trattata in modo ottimale.

inappropriate access to hospitals. The need emerges to invest in local medicine, implementing home care, creating an integration network with hospitals, developing virtual data interaction with the ESF.



Pur non essendo la OSA, in Italia, ufficialmente riconosciuta quale fattore di rischio per incidenti stradali e sul lavoro, è sempre più attuale l'attenzione del medico legale e del medico competente nel ricercarla e valutarla quando venga loro chiesto un giudizio di idoneità psico-fisica.

L'acquisizione dei dati utili alla formulazione di tale giudizio ha inizio con il certificato anamnestico, redatto dal MMG, e si completa con il contributo del neurologo, odontoiatra, otorinolaringoiatra e pneumologo, se richiesto dalla commissione medica locale.

Il ruolo del MMG nella gestione del soggetto OSA non è quindi confinato alla sola cura di un problema di salute del proprio assistito ma si sostanzia nella necessità di assolvere obblighi normativi stabiliti dal codice della strada.

Nei paesi economicamente avanzati è documentata la difficoltà nell'accesso alla diagnosi e cura della OSA. Una valutazione realizzata in Toscana indica pari a circa 300 giorni il tempo medio tra la prenotazione della prima visita e l'inizio del trattamento domiciliare con CPAP. Pur nell'attesa di norme che la riconoscano fattore di rischio per incidenti stradali e sul lavoro la crescente attenzione dedicata alla OSA quando venga richiesto un giudizio di idoneità psico-fisica, ne sta rendendo sempre più difficoltoso l'accesso alla diagnosi e cura.

I quesiti che il paziente con Osa rivolge al proprio medico di medicina generale sono:

- È possibile richiedere l'invalidità civile con l'apnea notturna?

Sì, è possibile richiedere l'invalidità civile con l'apnea notturna. L'apnea notturna, infatti, viene considerata fonte di problemi durante la notte, a causa dei continui microrisvegli che impediscono di riposare bene, ma anche durante il giorno. A causa di questi microrisvegli, chi soffre di apnea notturna accusa durante il giorno sonnolenza, mal di testa frequenti, calo dell'attenzione e svogliatezza.

Una condizione invalidante, quindi, che dà diritto a una percentuale di invalidità.

- *Qual è la percentuale massima di invalidità civile con apnea notturna che si può ottenere?*

La percentuale di invalidità per l'invalidità civile con apnea notturna che si può ottenere è del 40%.

Con questo grado di invalidità, la sola agevolazione a cui puoi avere diritto è quella di poter usufruire dei dispositivi terapeutici gratuitamente.

Nel dettaglio, si tratta del CPAP, un dispositivo che, grazie all'erogazione di un flusso d'aria continuo a pressione positiva che va posizionato sul viso, aiuta a tenere aperte le vie aeree durante il sonno e ti permettono di dormire senza interruzioni.

- *In quali casi si può ottenere una percentuale maggiore per l'invalidità civile con apnea notturna?*

Puoi ottenere una percentuale maggiore di invalidità civile con apnea notturna solo nel caso in cui questa sia causa di patologie più gravi, come ad esempio la cardiopatia cronica. In questo caso, però, l'invalidità ti sarà riconosciuta solo sulla patologia conseguente e non sull'apnea.

Questo vuol dire che non è possibile chiedere l'invalidità con più patologie e sommare le diverse percentuali sia dell'apnea che della cardiopatia, per esempio.

Nel caso in cui, a causa della patologia causata dall'apnea notturna (ad esempio una cardiopatia cronica), viene attribuita una percentuale superiore al 74%, avrai diritto alla pensione di invalidità.

In questo caso, però, devi rispettare anche dei limiti di reddito.

- *Se ho l'invalidità civile con apnea notturna posso continuare a guidare?*

Come ti abbiamo detto, l'apnea notturna ha spesso delle conseguenze più o meno importanti anche nello svolgimento della vita diurna, come ad esempio la sonnolenza, che può essere in alcuni casi molto pericolosa, se eccessiva, per coloro che si devono mettere alla guida.

Proprio per questo, durante la visita per l'invalidità civile con apnea notturna, la Commissione potrebbe anche decidere delle limitazioni nel rilascio o nel rinnovo della patente di guida, qualora ritenesse che la sonnolenza possa provocare conseguenze fatali al volante sia per te che per gli altri.

Alcune categorie di disabili possono richiedere la licenza di guida a seguito di un'apposita verifica da parte di una Commissione Medica.

- *Come viene diagnosticato il disturbo ai fini della richiesta dell'invalidità civile con apnea notturna?*

Per fare domanda di invalidità civile con apnea notturna, è necessario che il disturbo sia diagnosticato e certificato.

L'esame di riferimento per la diagnosi dell'apnea notturna è la polisonnografia. Tramite questo esame è possibile analizzare la qualità del sonno e individuare la presenza di apnee, la loro frequenza durante la notte e la loro gravità.

- *Come fare domanda di invalidità civile con apnea notturna?*

Se vuoi fare domanda per invalidità civile con apnea notturna, per prima cosa dovrai recarti dal tuo medico curante e richiedere la compilazione del certificato medico introduttivo, che poi dovrà inviare telematicamente all'INPS.





Una volta inviato il certificato, il medico ti rilascerà una ricevuta, che riporterà un numero di protocollo.

In seguito, va presentata domanda di invalidità civile, sempre attraverso il sito web INPS. Puoi farla tu accedendo con le tue credenziali (SPID, CIE o CNS), lasciarla fare sempre al medico, oppure puoi farti seguire da un Caf o da un patronato.

Una volta inviata la domanda, verri convocato dall'INPS per presentarti di fronte a una Commissione Medica, che verificherà la tua documentazione sanitaria (compresa la polisonnografia) e ti rilascerà un verbale di invalidità, nel quale sarà indicata anche la percentuale attribuita.

- ***Come si richiedono i presidi?***

Per ottenere un ventilatore CPAP/APAP/BILEVEL per la terapia OSA, in comodato d'uso gratuito dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), esiste una prassi da seguire che prevedeva di recarsi dal proprio medico curante (medico di famiglia) che con la documentazione ed il referto rilasciati dal centro del sonno, provvederà ad iniziare la richiesta di invalidità civile presso l'INPS, compilando online ciò che è di sua competenza.

Ci si dovrà recare poi con la documentazione medica e del medico di famiglia, presso un servizio di patronato che inoltrerà la richiesta all'ufficio INPS di competenza, il quale perverrà poi, l'invito alla visita medico legale per stabilire quale sia la percentuale di invalidità da rilasciare al paziente per ottenere l'ausilio protesico (di solito non più del 45%).

Per fare domanda di invalidità civile con apnea notturna, è necessario che il disturbo sia diagnosticato e certificato.

L'esame di riferimento per la diagnosi dell'apnea notturna è la polisonnografia. Tramite questo esame è possibile analizzare la qualità del sonno e individuare la presenza di apnee, la loro frequenza durante la notte e la loro gravità.

● *Come fare domanda di invalidità civile con apnea notturna?*

Se vuoi fare domanda per invalidità civile con apnea notturna, per prima cosa dovrai recarti dal tuo medico curante e richiedere la compilazione del certificato medico introduttivo, che poi dovrà inviare telematicamente all'INPS.

Una volta inviato il certificato, il medico ti rilascerà una ricevuta, che riporterà un numero di protocollo.

Nel caso il richiedente abbia già un'altra percentuale di invalidità dovuta alla presenza di altre patologie, il suo medico curante dovrà formulare in via telematica solo la richiesta di aggravamento, per poter ottenere l'ausilio protesico, anche in presenza di un grado pari al 100% di invalidità civile.

Una volta terminate tutte le procedure necessarie, ci si dovrà recare presso la propria ASL di competenza e presentare all'ufficio protesi tutta la relativa documentazione, con la quale gli verrà consegnato a casa il ventilatore e tutto il materiale occorrente per la terapia dell'OSA nel giro di qualche mese.

Chi soffre di OSA rischia, quindi, di avere episodi di sonnolenza e mancanza di concentrazione durante tutta la giornata. Proprio per questo motivo, l'Asl riconosce fino al 40% di invalidità civile per chi soffre di apnee notturne.

Questa percentuale permette di avere aiuti e protesi a carico del SSN, cioè il Servizio sanitario nazionale. Garantisce l'accesso al comodato d'uso gratuito di ausili protesici, come la terapia ventilatoria con CPAP.

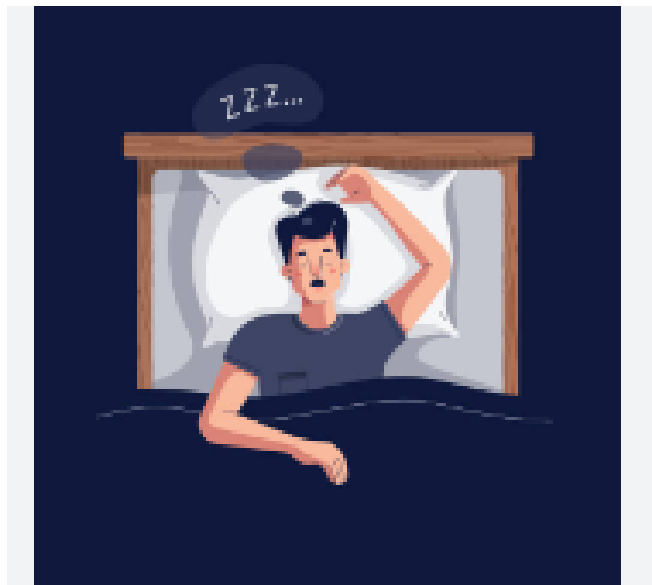
A chi è riconosciuta l'invalidità per OSA, quindi, viene garantito il diritto di usufruire della terapia CPAP, ossia la macchina per le apnee notturne, una mascherina collegata a un macchinario che permette la respirazione senza apnee, limitando il rischio di problemi cardiologici e neurologici.

Giuseppina Passarella

Daniela Cramarossa

Bibliografia e riferimenti

1. La Medicina Generale e la sindrome delle apnee ostruttive del sonno Saffi Ettore Giustini¹, Antonio Sanna²;
2. Medico di Medicina Generale, Modulo eCCM Montale (PT); Consulente AIFA Cure Primarie; Delegato nazionale Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) al Tavolo Tecnico Interdisciplinare Sonnolenza e Sicurezza nei pazienti OSAS;
3. Dirigente Medico, U.O. Pneumologia, Azienda USL 3, Pistoia; Delegato nazionale Associazione Interdisciplinare Medicina;
4. Apparato Respiratorio (AIMAR) al Tavolo Tecnico Interdisciplinare Sonnolenza e Sicurezza nei pazienti OSAS;
5. Rivista Società Italiana di Medicina Generale n.4 del 2013;
6. European Respiratory Society (ERS) 2023 International Congress Burp Regione Puglia



FORMAZIONE

“FUGA DALLA MEDICINA GENERALE”

[illegible]

- Questo articolo si propone di esplorare le cause profonde di questa fuga, analizzare le sue conseguenze e discutere le possibili soluzioni per garantire un futuro sostenibile alla medicina generale in Italia.***





Cause, conseguenze e possibili soluzioni

L'esodo dei MAP ha implicazioni profonde per il sistema sanitario nazionale, in quanto i medici di famiglia garantiscono le cure primarie accessibili, gratuitamente, continuative e distribuite capillarmente sul territorio. Analizziamo le cause di questa fuga e le possibili soluzioni:

Le Cause della fuga

Carichi di lavoro eccessivi:

1. I MAP devono gestire un numero elevato di assistiti, spesso senza sufficiente supporto amministrativo o infermieristico. La gestione di pratiche burocratiche con la compilazione delle cartelle informatizzate, la gestione clinica e la necessità di rispondere tempestivamente alle domande di salute portano a giornate lavorative estremamente lunghe e stressanti. Inoltre, l'invecchiamento della popolazione con il conseguente aumento delle comorbidità e cronicità contribuiscono ad aumentare i carichi di lavoro.

Aumento del contenzioso:

2. Il MAP, sebbene storicamente meno soggetto alla problematica del contenzioso legale e del conflitto con i pazienti, ad oggi vede un aumento drastico di questa criticità. Essa contribuisce a generare un contesto lavorativo stressogeno, che si sposta progressivamente verso i canoni della medicina difensiva, ben lontani dal vero ruolo di cura e di governo della stessa che la medicina generale dovrebbe ricoprire.



Retribuzioni non commisurate:

3. Nonostante il ruolo cruciale svolto, i MAP spesso percepiscono compensi che non rispecchiano il carico di lavoro e le responsabilità. Questo squilibrio economico può scoraggiare molti giovani medici dall'intraprendere questa carriera, preferendo specializzazioni che offrono remunerazioni migliori e prospettive di carriera più chiare e definite. Infatti, sin dal corso di Formazione Specifica, si registra un grande divario nella retribuzione tra medici in formazione postlaurea. Ulteriore aggravio è il regime di tassazione oneroso che vige nella nostra Nazione, l'Inflazione e l'aumento del costo della vita; infatti, il MAP ha spese di gestione di uno studio che spesso possono essere piuttosto gravose, erodendo in buona misura l'utile netto ricavato dalla professione.

Burocrazia e amministrazione:

4. La complessità e l'inefficienza del sistema burocratico italiano rappresentano un ulteriore ostacolo che purtroppo nel setting delle Cure Primarie è molto più pressante, infatti, molti MAP segnalano che una parte significativa del loro tempo è dedicata a compiti amministrativi, riducendo il tempo disponibile per la cura degli assistiti. Il principale attore in questa problematica è il controllo della spesa sanitaria che pur con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva deve migliorare nei criteri che devono essere condivisibili ed evitare di mettere al centro l'economia, piuttosto che la qualità delle cure e della prevenzione.

Stress e burnout:

5. Il costante aumento della pressione lavorativa e la necessità di gestire casi sempre più complessi hanno portato a un aumento significativo di stress e burnout tra i MAP. Questo fenomeno non solo influisce negativamente sulla qualità della vita dei medici, ma può anche compromettere la qualità delle cure fornite.



Percezione sociale e professionale:

6. La medicina generale è spesso percepita come un'alternativa meno prestigiosa rispetto ad altre discipline della medicina. Questa percezione può dissuadere molti giovani medici dal considerarla come una scelta di carriera valida e gratificante nonostante sia una **“Disciplina Accademica e Scientifica con i suoi propri contenuti educativi, una sua propria ricerca, una sua propria base di evidenze e di attività clinica ed è una Specializzazione Clinica orientata alle cure primarie “** Spesso purtroppo questa splendida disciplina della medicina, fondamentale perché il SSN sopravviva viene sminuita anche da operatori sanitari appartenenti ad altre di altre discipline.

Le Conseguenze della fuga

Carenza di MMG:

1. La riduzione del numero dei MAP porta a una carenza di professionisti disponibili, soprattutto in aree rurali o periferiche. Questo comporta difficoltà per i cittadini nell'accedere alle cure primarie e problematiche nell'assistenza sul territorio.

Sovraccarico dei medici rimanenti:

2. I MAP che rimangono in servizio devono affrontare un aumento del carico di lavoro, con il rischio di un peggioramento della qualità delle cure e un ulteriore aumento del rischio di burnout.

Impatto sulla salute pubblica:

3. Un sistema di cure primarie inefficiente può portare a un aumento delle emergenze ospedaliere, con un maggiore ricorso a servizi di pronto soccorso e mancate risposte alla domanda di salute con problemi di gestione anche dei percorsi di prevenzione;



4. Ricorso incontrollato a consulenze specialistiche, soprattutto private, con conseguente impatto economico sui cittadini e SSN. Questo determina un aumento delle problematiche relative all'integrazione ospedale-territorio e, a cascata, un aumento della politerapia con incremento conseguente degli eventi avversi.

Le possibili soluzioni

Miglioramento delle condizioni lavorative:

1. È essenziale ridurre i carichi burocratici, in particolar modo trovando nuovi criteri, condivisi con la classe dei MAP, per l'analisi della spesa sanitaria. È altresì fondamentale migliorare l'organizzazione del lavoro, consentendo di investire maggiormente in personale di supporto e in strumenti tecnologici che semplifichino le pratiche amministrative e rendano possibile l'attuazione delle indagini di I livello presso gli studi dei MAP. La strutturazione del micro-Team con il collaboratore di studio e l'rendendo anche d'obbligo il ricorso a collaboratori e infermiere di studio può aiutare ad aumentare la capacità di presa in carico globale di ogni singolo assistito e migliorare le risposte alla domanda di salute e la cura di ogni singola persona.

Incremento delle retribuzioni:

2. Adeguare i compensi dei MAP per rispecchiare meglio il loro carico di lavoro e le responsabilità rendendo anche dal punto di vista economico più attrattiva la medicina generale per i giovani medici;
3. Rimodulare il sistema retributivo svincolandolo maggiormente dalla **"spada di Damocle"** delle scelte, magari istituendo dei diversi criteri di retribuzione o ancora trovando un modo per scongiurare la pratica della "cancellazione da ritorsione".

Supporto psicologico e formazione continua:

4. Fornire servizi di supporto per alleviare “LA FATICA ALLA CURA”. I MAP sono tra gli operatori sanitari quelli che risentono maggiormente di una carenza formativa in ambito psicologico; infatti, la formazione psicologica rimane trascurata nonostante sia attualmente riconosciuta utile sia sul piano diagnostico che terapeutico. Una delle tecniche più collaudate e note per la formazione del medico è quella dei Gruppi Balint, fondatore della Balint Society nel 1969 (Balint ha lavorato a Londra con i medici di famiglia ed ha pubblicato negli anni ‘60 il noto libro “Medico, paziente e malattia”). L’approccio balintiano considera di fondamentale importanza la comunicazione efficace e terapeutica tra professionista e paziente, tale metodologia potrebbe essere una opportunità di formazione continua aiutando a prevenire il burnout e a mantenere elevati gli standard di cura;
5. Promuovere le pratiche di audit e self audit potrebbe impattare in senso positivo sulle qualità delle cure erogate e sulla loro sostenibilità economica.

Promozione e valorizzazione della professione:

6. È importante migliorare la percezione della medicina generale, l’essere una disciplina accademica e sottolineando che il suo ruolo è cruciale nel SSN; utile sarebbe promuovere e la professione attraverso campagne di sensibilizzazione, sviluppo di dati prodotti in Primary e Care attraverso programmi di monitoraggio.

Innovazione tecnologica:

7. L'adozione di tecnologie avanzate, come la telemedicina e i sistemi di gestione elettronica delle cartelle cliniche unificate tra ospedali e territorio, può ridurre il carico di lavoro amministrativo e migliorare l'efficienza del servizio; parlando una sola lingua il territorio e il sistema di cure ospedaliero potrebbero integrarsi reciprocamente migliorando enormemente la capacità di prendere in carico le complesse cronicità sul territorio e riducendo sia il costo delle ospedalizzazione che il ricorso al sistema di emergenza, eccessivamente oberato di lavoro.



FORMAZIONE

1. Accesso al Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

L'accesso avviene tramite un concorso pubblico Nazionale, gestito dalle Regioni. I candidati devono avere la laurea abilitante in Medicina e Chirurgia.



2. Struttura del Corso Formazione Specifica

Il corso di formazione specifica in Medicina Generale ha una durata di tre anni e prevede un percorso di studio e tirocinio pratico.

Fase Teorica

- **Lezioni teoriche:** Comprendono una serie di moduli formativi su vari aspetti della medicina generale, dalla prevenzione alle patologie croniche, dall'organizzazione sanitaria alla comunicazione con i pazienti.
- **Seminari:** Incontri con esperti e specialisti per approfondire temi specifici.

Fase Pratica

- **Tirocini presso ambulatori di Medicina Generale:** Il corsista affianca un medico di medicina generale esperto, partecipando alla gestione quotidiana degli ambulatori.
- **Tirocini presso strutture ospedaliere:** Periodi di formazione in vari reparti ospedalieri (medicina interna, pediatria, geriatria, etc.) per acquisire competenze cliniche specifiche e integrare la formazione ambulatoriale con l'esperienza ospedaliera.
- **Tirocini presso servizi territoriali:** Esperienze presso strutture territoriali (consultori, centri di salute mentale, servizi di igiene pubblica, etc..) per comprendere meglio il ruolo dei servizi sanitari nel territorio.

Il corso di Formazione Specifica risulta tuttavia essere oggetto di critiche per vari motivi che possono renderlo inadeguato sotto diversi aspetti:

1. Disomogeneità nella Qualità della Formazione

La qualità della formazione può variare significativamente tra le diverse regioni e persino tra le diverse sedi all'interno della stessa regione. Questa disomogeneità può portare a disparità nella preparazione dei MAP.



2. Scarso Supporto Pratico

Molti corsisti segnalano una carenza di formazione pratica adeguata con tirocini ambulatoriali e ospedalieri spesso poco strutturati, con una supervisione insufficiente e un coinvolgimento limitato nelle attività cliniche quotidiane. Questo può impedire ai corsisti di acquisire le competenze pratiche necessarie.

3. Compenso Inadeguato

I medici in Formazione Specifica per la Medicina Generale ricevono una borsa di studio che molti ritengono oggettivamente insufficiente e, comunque non adeguata alle borse di studio delle altre discipline specialistiche.

ECONOMICITA'

Volendo sviscerare il discorso economico e parlando quindi di “vil denaro”, eseguendo un rapido e semplice calcolo si potrà subito intuire come, considerando una borsa che ammonta a soli 900 euro lordi all’incirca, e considerando che il corso di formazione è per statuto dello stesso da considerarsi un impegno full-time per 5 giorni alla settimana il pagamento orario lordo risulta assolutamente inadeguato alle necessità economiche e assolutamente insostenibile se non affiancato da altra fonte di reddito.

Diviene pertanto fondamentale che il medico in Formazione Specifica deve ricevere un compenso adeguato al titolo ed alla dignità che la professione medica impone.

Questa ultima considerazione va allargata alla situazione della retribuzione di tutta la classe medica Italiana e, confrontata con quella degli altri paesi Europei, dove gli stipendi vengono adeguati al costo della vita, all’inflazione e sono gravati da una tassazione più leggera; volendo stilare una classifica l’Italia si trova in una posizione piuttosto bassa, ponendosi persino dietro a paesi che hanno una potenza economica di molto inferiore alla nostra.

Infatti, bisogna sottolineare che la risibile borsa di studio per il medico in Formazione Specifica è gravata da un regime di tassazione che alleggerisce ulteriormente l’importo.



L'inadeguatezza della borsa di studio è una delle cause che contribuiscono al depauperamento dei MAP e rende meno attrattiva la professione dello stesso, nonostante svolge un ruolo così importante; una adeguata borsa di studio potrebbe rendere attrattiva e prestigiosa una professione che altrimenti rischia il declino. Sempre meno medici infatti si iscrivono al corso di formazione specifica e sempre meno lo portano a compimento.

Fondamentale è rendersi consapevoli che peraltro il corso di Formazione Specifica, così come anche le specializzazioni in altre discipline, occorrono in un periodo di vita dove ogni singolo medico affronta cambiamenti fondamentali per la professione e la propria vita; il professionista andrebbe sostenuto nel suo progetto di formazione ma anche nei suoi progetti personali, nella costruzione di una famiglia e nella genitorialità.

Una maggiore stabilità economica determinerebbe maggiore serenità, inducendo una maggiore capacità di progettualità a lungo termine e una maggiore possibilità di investimento nell'acquisizione di ulteriori competenze, producendo una futura classe medica qualitativamente appropriata alle necessità di cura del territorio.

Già adeguando, nella remunerazione e nel profilo fiscale, la borsa di studio del corso di Formazione Specifica a quelle delle altre specializzazioni universitarie (anche se le stesse non correttamente adeguate al costo delle vita), si potrebbe qualificare la professione del MAP e rendere merito alla professione medica in generale in quanto è una professione intellettuale di altissima formazione e come tale andrebbe considerata anche sotto il profilo economico.

BUROCRAZIA

Uno dei tanti problemi che mette in crisi tutti i medici è il carico burocratico che soffoca il regolare svolgimento della professione.

La domanda che spesso si pone è perché proprio i MAP soffrono più di altri la gestione burocratica? E cosa si intende per gestione burocratica?





Negli ultimi tempi la presenza del collaboratore di studio ha aiutato molto il medico nel suo oberante lavoro, ma nonostante tutto, non è bastato ad alleggerire il carico burocratico.

Tanto, per l'aumento delle esigenze degli assistiti, l'aumento della domanda di salute con la gestione globale della stessa per ogni singolo assistito e per la governance e management dello studio che spesso richiede conoscenze di nozioni anche di tipo fiscale.

Ad oggi bisogna ancor impegnarsi per non far percepire la medicina del territorio come medicina la "**scribacchina**" da scrivania, ma come una disciplina medica delle Cure Primarie vicina ad ogni singolo cittadino.

Ciascun giovane medico, subito dopo la laurea, nel vasto panorama di possibilità lavorative in cui orientarsi, si trova sempre dinanzi ad un'importante scelta: iniziare un corso di studi specialistici o affrontare il corso triennale di studi per diventare MAP?

Tra noi futuri MAP ce ne sono alcuni che si sono iscritti alla facoltà di Medicina e Chirurgia con la precisa idea di diventare 'medici di famiglia', altri, invece, l'hanno considerata una possibilità lavorativa solo in un secondo momento.

Noi, del triennio 2022-2025 siamo medici al 2° anno del Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale, consapevoli che abbiamo definitivamente maturata la nostra scelta.

Riporto le riflessioni di noi tutti, sensazioni emerse frequentando le lezioni, gli audit e le conferenze oppure discutendo nelle chat utilizzate come "*help*" per affrontare questioni burocratiche o per risolvere casi clinici o mentre consumavamo dei caffè:

"Ognuno di noi ha iniziato il corso con una sua idea di medico di famiglia, il medico che è a conoscenza della storia di una famiglia e dei suoi componenti, il medico che rappresenta la prima interfaccia del cittadino con il mondo della sanità, o, ancora, il medico che diventa un riferimento per tutto il corso della vita dei pazienti.

Ci è bastato poco, tuttavia, per comprendere che stiamo attraversando una profonda transizione nel campo della sanità e soprattutto nel setting delle Cure primarie; il MAP del futuro non può e non potrà più essere immaginato come il medico solitario, che fa diagnosi solo con un fonendoscopio ma ha necessità di strumenti idonei per indagini di I livello.

Il MAP del futuro dovrà, infatti, confrontarsi con le piattaforme informatiche, le nuove tecnologie, la telemedicina e con l'intelligenza artificiale. La strutturazione delle AFT con la condivisione de dati tra i MAP, rappresenterà un enorme sviluppo tecnologico; inoltre, con gli studi aperti anche dodici ore al giorno, sarà possibile una medicina territoriale efficiente che potrà dare risposte rapide e valide ai cittadini, utili a risolvere problemi di salute, senza la necessità di rivolgersi ad altri setting affollando ospedali e pronto soccorso. Tanto, l'ha già dimostrato l'esperienza dell'emergenza pandemica che ha evidenziato la necessità di una riorganizzazione della sanità, soprattutto a partire dalla medicina del territorio definendo aspetti specifici del ruolo del MAP.

Tuttavia un giovane medico, all'inizio di questo corso, si confronta con una realtà di futuro *"piccolo imprenditore"* che intesse reti con il territorio e con altri colleghi al fine di offrire al cittadino una salute adeguata per un buon benessere psicofisico , rappresentandosi con il *"garante"* della stessa per ogni singolo assistito.

Sono bastati, pertanto, pochi incontri e scambi di opinioni fra noi medici in Formazione Specifica per renderci conto che anche il corso triennale meriti qualche modifica al passo con la rivoluzione sanitaria in atto in questo momento. Come ha sottolineato, in un recente incontro, *il Presidente della FNOMCeO, il dr Filippo Anelli*, il corso prevede step formativi datati di oltre vent'anni ed anche la organizzazione stessa del corso, probabilmente, meriterebbe una cura rigenerativa.

Diverse esperienze lavorative vissute finora, nei distretti, negli ospedali o negli ambulatori dei nostri tutor di medicina generale ci hanno già fatto percepire che qualche riforma dell'organizzazione del corso sia mandatoria.



D'altra parte, occorre positivamente sottolineare *che il nostro triennio, Coordinato dalla dr.ssa Maria Zamparella*, è articolato in un percorso didattico strutturato in contenuti altamente scientifici e di management inerenti il setting delle Cure Primarie e l'attività di MAP con un coinvolgimento attivo fin dai primissimi mesi, a partecipare anche a meeting monotematici e nella progettazione di lavori di ricerca clinica, stesura di articoli scientifici e strutturazione di Audit.

Tutte queste attività, siamo certi che, nel tempo, contribuiranno a modificare il ruolo del MAP, non più solo medico prescrittore, ma medico che partecipa attivamente alla ricerca scientifica di settore, come già accade nell'ambito della formazione specialistica".

Pertanto, essere MAP o "medico di famiglia" significa esercitare una professione sempre in divenire, dalle mille sfaccettature in cui l'impegno burocratico e l'utilizzo delle tecnologie non dovranno mai oscurare o sminuire il ruolo umano, l'empatia e la relazione medico-paziente fondamentale nell'assistenza primaria; infatti il ruolo del MAP è soprattutto l'impegno a sviluppare una relazione con la persona che sia duratura nel tempo e "sana" con l'obiettivo che si instauri una di reciproca fiducia utile all'umanizzazione delle cure e alla gestione del benessere psicofisico di ogni singolo cittadino.

Ad maiora a tutti noi!!!

Gabriele Vincenzo Gaudiuso

Davide Gramagna

Nadia Minerva



L'ENDOMETRIOSI E' COLLEGATA SIA AL TUMORE ENDOMETRIALE SIA AL TUMORE MAMMARIO?

Questa riflessione me la sono posta quando alcuni colleghi in formazione Specifica mi hanno mostrato di approfondire la gestione del “problema endometriosi” in Cure Primarie.

L'approfondimento dell'argomento mi ha portato a ricercare studi che potessero dare risposte e maggiore conoscenze al MAP.

Riporto una metanalisi di 21 studi con >2 milioni di partecipanti, la quale ha evidenziato che le donne con endometriosi presentano un rischio aumentato del 66% di sviluppare il tumore endometriale e un rischio aumentato dell'8% di sviluppare il tumore mammario rispetto alle donne senza endometriosi.

Secondo tale metanalisi, Importante per i MAP è:

- Sottoporre regolarmente allo screening del tumore endometriale e del tumore mammario le donne con endometriosi.
- Per il tumore mammario, per lo screening si deve utilizzare l'ecografia nelle donne di età inferiore a 40 anni e le mammografie dopo i 40 anni.

La ricerca della Metanalisi, basata su 21 studi con >2 milioni di partecipanti, è stata eseguita in 7 database: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, WanFang, il database Chinese Biomedical e un altro database cinese noto come VIP (periodo 2011–2021).



Sono stati esclusi gli studi di scarsa qualità, se presentavano un punteggio della Scala di Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) inferiore a 4 (un punteggio NOS ≥ 7 è ritenuto indice di uno studio di alta qualità).

I 21 studi comprendevano 14 studi di coorte e 7 studi caso-controllo che hanno confrontato donne con endometriosi e donne senza endometriosi:

- La diagnosi di endometriosi è stata ottenuta mediante autoriferimento, laparoscopia, intervento chirurgico o altri documenti clinici.
- Esiti primari: tumore endometriale e tumore mammario.
- L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata utilizzando l'indice I^2 e un altro parametro. Un valore di I^2 superiore al 75% è ritenuto indicativo di alta eterogeneità.
- Finanziamento: nessuno.

Riporto i Risultati principali:

- L'endometriosi è risultata associata a un rischio aumentato del 66% di tumore endometriale secondo un'analisi di 13 articoli (rapporto di rischio [RR] aggregato=1,662; IC 95%, 1,148–2,407).
 - $I^2=89,8\%$, a indicare alta eterogeneità tra gli studi:
- L'endometriosi è risultata associata a un rischio aumentato dell'8% di tumore mammario secondo un'analisi di 16 articoli (RR aggregato=1,082; IC 95%, 1,001–1,169).
 - $I^2=82,7\%$, a indicare alta eterogeneità tra gli studi:

... e i Limiti

- Tutti gli studi inclusi erano osservazionali e la maggior parte retrospettivi;
- Nessuno degli studi inclusi ha analizzato il rischio oncologico in base allo stadio dell'endometriosi secondo l'American Fertility Society;
- Alta eterogeneità tra gli studi.

Tale riflessione vuole riportare l'attenzione dei MAP e indurre loro alla necessità di approfondire tale argomento; la lettura dell'articolo scritto dai colleghi che hanno cercato di sintetizzare ***i vari aspetti utili al management dell'Endometriosi in Cure Primarie, consentirà loro di comprendere come tale condizione non deve farci sentire esclusi dall'approccio diagnostico e di cura.....***

... buona lettura

Maria Zamparella

Endometriosi e diagnosi precoce in Cure Primarie

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una condizione patologica dovuta alla presenza anomala di tessuto, simile all'endometrio che riveste l'utero, al di fuori dell'utero stesso. Questo tessuto ectopico può ritrovarsi su ovaie, tube di Falloppio, intestino o interessare anche altre parti del bacino (Fig. 1, 2).

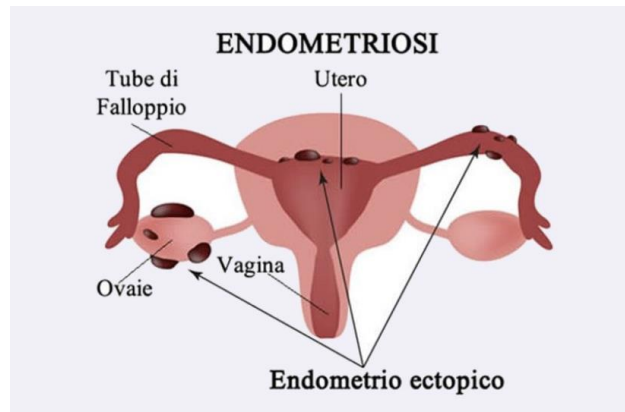


Fig. 1 Tessuto endometriale ectopico, le sedi più comuni

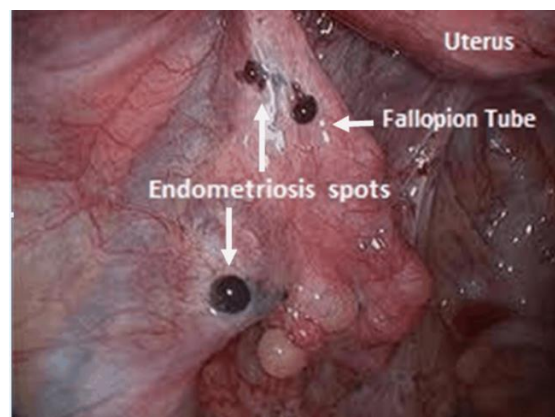


Fig. 2 Tessuto endometriale ectopico

L'endometriosi è una malattia cronica, causata dalla presenza di tessuto ectopico che innesca una reazione infiammatoria permanente. Sebbene, la reale prevalenza di questa patologia, sia sconosciuta, si stima che colpisca circa il 2-6% delle donne in età riproduttiva e circa il 30-50% delle donne sub-fertili o infertili. Particolarmente difficile risulta, inoltre, stabilire la reale prevalenza dell'endometriosi nelle adolescenti, poiché il gold standard della diagnosi è rappresentato dalla chirurgia laparoscopica.

Per l'endometriosi, il tempo medio, tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi, varia dai 5 agli 11 anni. Un tempo di latenza così lungo produce dei costi sanitari che diventano addirittura paragonabili a quelli del diabete, del morbo di Crohn o dell'artrite reumatoide.



La diagnosi definitiva di endometriosi avviene tramite laparoscopia, una procedura chirurgica associata a rischi, ma il percorso diagnostico inizia solitamente, in cure primarie, con una valutazione iniziale dei sintomi e prosegue con approfondimenti diagnostici condivisi con lo specialista.

Le pazienti con dolore pelvico si rivolgono inizialmente al medico di base, che deve essere in grado di sospettare l'endometriosi e di avviare tempestivamente, il percorso diagnostico ed il trattamento più appropriati. Una storia clinica dettagliata effettuata dal medico di famiglia diventa, pertanto, essenziale per caratterizzare il dolore, valutare l'interferenza con le attività quotidiane, identificare eventuali sintomi associati e valutare la presenza di eventuali comorbidità.

Dobbiamo considerare però che, la diversità dei sintomi di presentazione, la sovrapposizione con condizioni benigne e un basso indice di sospetto, sia nelle cure primarie che secondarie, contribuisce a far sì che le donne con endometriosi arrivino ad una diagnosi certa, solo dopo diversi anni.

Altri fattori contribuenti al ritardo nella diagnosi, includono atteggiamenti culturali che normalizzano le mestruazioni dolorose, una mancanza di consapevolezza da parte dei clinici delle linee guida aggiornate per distinguere situazioni fisiologiche da quelle patologiche e preoccupazioni riguardanti la natura invasiva della laparoscopia.

CAUSE

Le cause dell'endometriosi non sono ancora completamente comprese, ma esistono diverse teorie, di seguito elencate.

1. La teoria ad oggi più accreditata, è quella della mestruazione retrograda la quale suggerisce che durante la mestruazione, parte del sangue mestruale che contiene cellule endometriali, rifluisca in maniera retrograd, attraverso le tube di Falloppio, nella cavità pelvica, invece di fluire verso l'esterno del corpo.
2. La trasformazione delle cellule peritoneali prodotta da ormoni o fattori immunitari che trasformano le cellule peritoneali (che rivestono l'interno dell'addome) in cellule endometriali.
3. Le cellule endometriali possono essere trasportate dal sangue o dal sistema linfatico anche ad altre parti del corpo.



4. L'endometriosi tende a presentarsi in famiglie, suggerendo un carattere genetico della patologia.

5. Un sistema immunitario non efficiente potrebbe non essere in grado di riconoscere e distruggere il tessuto endometriale che cresce al di fuori dell'utero.

SINTOMI

I sintomi dell'endometriosi possono essere del tutto generici, rendendo difficile diagnosticare la malattia e creando ritardi nel percorso terapeutico più adatto. Fra questi, i più comuni sono:

- Dolore pelvico persistente nella zona pelvica, spesso associato al ciclo mestruale;
- Dolore intenso durante il ciclo mestruale (dismenorrea) fino ad interferire con le normali attività quotidiane;
- Sanguinamento mestruale abbondante o irregolare, talvolta spotting tra i cicli mestruali;
- Dolore durante e dopo i rapporti sessuali (dispareunia);
- Algie pelviche al di fuori del ciclo mestruale;
- Sintomi gastro-intestinali: dolore durante la minzione e talvolta la defecazione, in particolar modo durante il ciclo mestruale, diarrea, costipazione, gonfiore, nausea;
- Affaticamento;
- Infertilità;

Il dolore mestruale, ad esempio, è molto comune tra le adolescenti e spesso i sintomi vengono ignorati sia dalle pazienti che dai medici di famiglia, ritardando ulteriormente la diagnosi specie nelle donne con un BMI più alto (con ritardi diagnostici medi di 6,7 anni). Le adolescenti possono inoltre, soffrire di depressione, paura o ansia legate all'endometriosi, aumentando l'uso di risorse mediche e relativi costi.

Purtroppo, tutti i sintomi elencati sono da considerarsi piuttosto aspecifici ed è una delle ragioni per cui la diagnosi di endometriosi viene ritardata, spesso anche di anni. Tuttavia questa patologia può avere un impatto molto negativo sulla qualità della vita, influenzando la salute fisica, la salute mentale, la capacità



lavorativa e le relazioni personali. Il supporto psicologico e le reti di sostegno possono essere essenziali per aiutare le donne che ne sono affette per gestire la condizione patologica.

DIAGNOSI

La diagnosi precoce dell'endometriosi sarebbe fondamentale per gestire e ridurre efficacemente i sintomi che presentano le donne che ne sono affette e limitare le eventuali complicazioni, come l'infertilità.

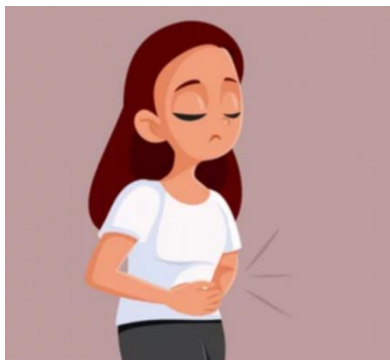
Nel sospetto di endometriosi il percorso diagnostico è piuttosto articolato e deve includere:

- Ecografia pelvica (eco addome inferiore) mediante la quale è possibile osservare utero ed ovaie e rilevare la presenza di cisti ovariche o tessuto cicatriziale;
- Ecografia transvaginale che può rilevare la presenza di cisti ovariche endometriosiche e lesioni profonde;
- Risonanza magnetica (RM) per avere immagini dettagliate di organi e tessuto pelvico;
- Laparoscopia per la conferma istologica della presenza di tessuto endometriale;

Le donne affrontano ritardi significativi e documentati tra la prima visita medica per i sintomi e la diagnosi di endometriosi. Questi ritardi sono associati a sintomi debilitanti, preoccupazioni e costi sanitari aumentati. Studi retrospettivi mostrano un lungo intervallo di tempo tra la presentazione dei sintomi, al medico di famiglia e la diagnosi, ma non forniscono informazioni sui processi deliberativi nelle cure primarie che potrebbero spiegare questi ritardi. Si è suggerito che una maggiore consapevolezza e conoscenza da parte dei medici di base siano necessarie per ridurre i tempi di diagnosi e migliorare la cura delle donne con endometriosi.

TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

I trattamenti per l'endometriosi possono variare in base alla gravità della condizione della paziente ed al desiderio o meno di fertilità della stessa. Nel percorso terapeutico sono inclusi, nelle prime fasi del percorso diagnostico,



comuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per alleviare il dolore, e solo secondariamente dalla terapia ormonale. Quando questi trattamenti farmacologici risultano non efficaci, si ricorre alla terapia chirurgica che può essere mirata alla rimozione delle lesioni endometriosiche. In tal caso, la laparoscopia rappresenta il gold standard della terapia dell'endometriosi; può essere ripetuta più volte e garantisce precisione nella rimozione e minor trauma e dolore alla donna. (Fig 3)

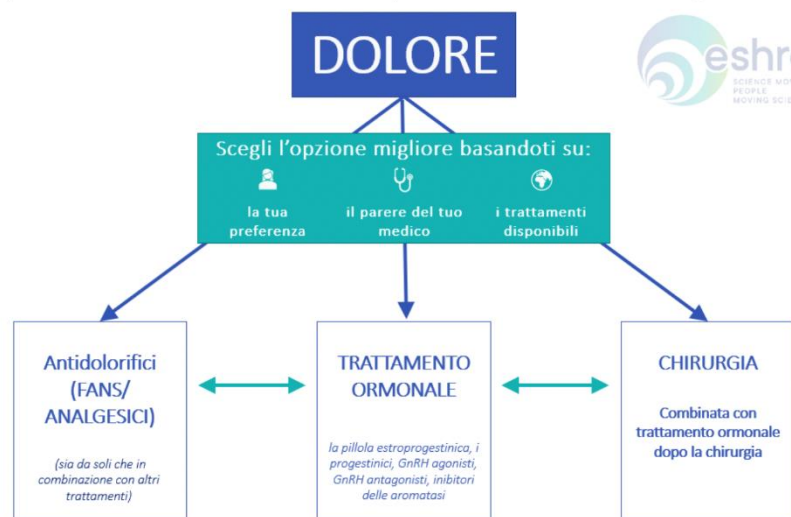


Fig 3. Linee Guida ESHRE 2022, La gestione del dolore nella paziente con endometriosi

APPROCCIO TERAPEUTICO

- Trattamento del dolore: FANS e analgesici semplici, come trattamento di prima linea.
- Terapia ormonale: Contraccettivi orali combinati, progestinici, agonisti del GnRH e inibitori dell'aromatasi per ridurre i sintomi.
- Chirurgia mini-invasiva: La laparoscopia può essere utilizzata per rimuovere o distruggere il tessuto endometriosico e migliorare la fertilità.
- Trattamento dell'infertilità: Le tecniche di riproduzione assistita, come la fecondazione in vitro (IVF), possono essere considerate per le donne che hanno difficoltà a concepire.
- Monitoraggio dei sintomi nel tempo e dell'efficacia del trattamento.
- Approccio multidisciplinare che includa supporto psicologico e counselling.



IL RUOLO DEL MEDICO DI ASSISTENZA PRIMARIA (MAP) NEL PERCORSO DIAGNOSTICO DELL'ENDOMETRIOSI

Ruolo del medico di medicina generale dovrebbe essere quello di eseguire un'analisi approfondita della storia clinica e dei sintomi, inclusa la durata e l'intensità del dolore mestruale e pelvico, nonché quello di informare le donne sui sintomi comuni dell'endometriosi e incoraggiare la consultazione medica precoce se i sintomi persistono. Donne con una storia familiare di endometriosi, dovrebbero essere guidate ad effettuare uno screening regolare ed eventualmente anche essere avviate a test genetici per la valutazione del rischio genetico e successiva pianificazione del monitoraggio.

Il sospetto clinico dovrebbe portare all'approfondimento diagnostico e alla diagnosi tempestiva, dovrebbe garantire cure idonee in tempi appropriati. La gestione empirica con la pillola contraccettiva è una pratica comune nelle cure primarie. Questo offre un modo utile e pratico per controllare i sintomi, ma non dovrebbe impedire o ritardare l'invio allo specialista o ad un centro per una diagnosi definitiva. D'altra parte, il trattamento empirico che può offrire sollievo sintomatico non deve essere sospeso mentre si attende la conferma chirurgica della malattia.

Utile sarebbe avere un percorso diagnostico più semplice che direzioni più velocemente il medico di famiglia verso il sospetto di endometriosi, in tal senso possiamo stilare un "VADEMECUM ANAMNESTICO":

- Chiedere specificamente riguardo al menarca, storia di difficoltà mestruali, dettagli delle gravidanze e eventuali difficoltà con il concepimento.
- Chiedere anche riguardo alla dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico durante tutto il ciclo e sintomi intestinali e vescicali ciclici.
- Considerare di chiedere alle donne che presentano principalmente sintomi di sindrome dell'intestino irritabile (IBS) la loro storia mestruale.
- Chiedere l'impatto del dolore sull'attività normale e avere un alto indice di sospetto quando il dolore è debilitante o regolarmente associato al vomito.
- L'età non dovrebbe essere un fattore decisivo



Le indagini di cure primarie come l'ecografia o il CA-125 non sono indicatori affidabili della presenza o assenza di malattia. I pazienti con sospetta endometriosi dovrebbero essere inviati a uno specialista per considerare la laparoscopia. Le donne dovrebbero idealmente essere indirizzate a un centro terziario per l'endometriosi dove disponibile.

Dopo l'esperienza dell'Emilia Romagna, e di altre regioni, finalmente anche nella regione Puglia si è istituito un percorso diagnostico- terapeutico assistenziale (PDTA) specifico per l'endometriosi, approvato l'8 Luglio 2024.

CONCLUSIONI

La ricerca sull'endometriosi è in continua evoluzione, con studi che esaminano nuove opzioni di trattamento, cause genetiche e molecolari, e miglioramenti nelle tecniche diagnostiche. La diagnosi precoce dell'endometriosi richiede un miglioramento continuo nella formazione dei medici, nella sensibilizzazione pubblica e nella ricerca scientifica. Innovazioni tecnologiche e miglioramenti nei test diagnostici sono promettenti per facilitare diagnosi tempestive e trattamenti più efficaci. La diagnosi precoce dell'endometriosi richiede un miglioramento continuo nella formazione dei medici, nella sensibilizzazione pubblica e nella ricerca scientifica. Innovazioni tecnologiche e miglioramenti nei test diagnostici sono promettenti per facilitare diagnosi tempestive e trattamenti più efficaci.

La ricerca continua a esplorare nuove terapie e approcci per migliorare la diagnosi e il trattamento dell'endometriosi e della fertilità. Alcuni studi stanno investigando terapie genetiche, biomarcatori per una diagnosi precoce e strategie per migliorare la risposta agli attuali trattamenti.

Si è tentato in diversi studi di cercare strumenti o modelli predittivi che potessero costituire un ausilio per il medico di famiglia nella individuazione, in tempi più rapidi, dell'endometriosi.

In particolare in uno studio condotto dall'Associazione Norvegese per l'Endometriosi si è evidenziato che i predittori "assenteismo scolastico a causa della dismenorrea" e "storia familiare di endometriosi" hanno dimostrato la maggiore associazione con la malattia meno la: "dismenorrea severa durante l'adolescenza" e "uso di antidolorifici per dismenorrea durante l'adolescenza".

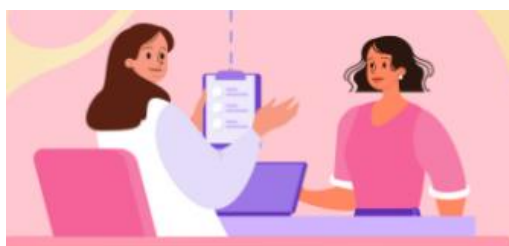
Nel frattempo, l'endometriosi dovrebbe essere considerata una diagnosi differenziale nelle donne con frequente assenteismo scolastico o lavorativo a causa di mestruazioni dolorose e una storia familiare positiva di endometriosi

Le linee guida per la diagnosi e la gestione dell'endometriosi sono fornite da diverse organizzazioni internazionali e nazionali di salute. Queste linee guida sono basate su evidenze scientifiche e forniscono raccomandazioni per i medici e i professionisti della salute su come trattare l'endometriosi in modo efficace. Ecco una panoramica delle principali linee guida disponibili:

- Linee guida National Institute for Health and Care Excellence (NICE) per l'endometriosi (2017, aggiornate nel 2021)
- Linee guida American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) per l'endometriosi (2010, aggiornate periodicamente)
- Linee guida European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) per l'endometriosi (2014, aggiornate nel 2022)

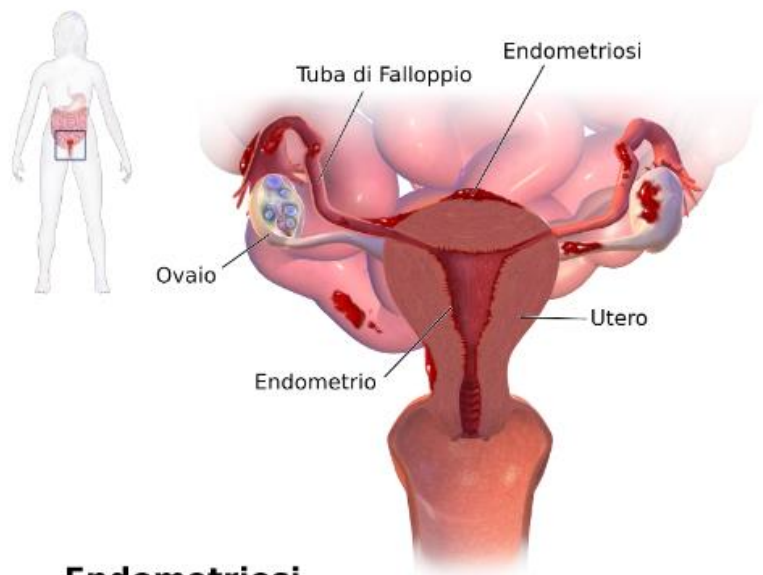
Le linee guida internazionali offrono un quadro completo per la gestione dell'endometriosi, sottolineando l'importanza di una diagnosi accurata e di trattamenti personalizzati. La collaborazione multidisciplinare e il supporto a lungo termine sono elementi chiave per migliorare la qualità della vita delle pazienti. Se hai bisogno di ulteriori dettagli su specifiche raccomandazioni o di accedere a documenti originali delle linee guida.

Vincenzo Delvecchio
Linda Lopez



Bibliografia e Riferimenti

- ◇ "Endometriosis: Science and Practice" Linda C. Giudice, Johannes L.H. Evers e David L. Healy.
- ◇ "Endometriosis: A Comprehensive Update", Togas Tulandi e David Redwine.
- ◇ Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders
- ◇ Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance (2020).
- ◇ "Endometriosis and infertility: a systematic review and meta-analysis" (2019)



Endometriosi

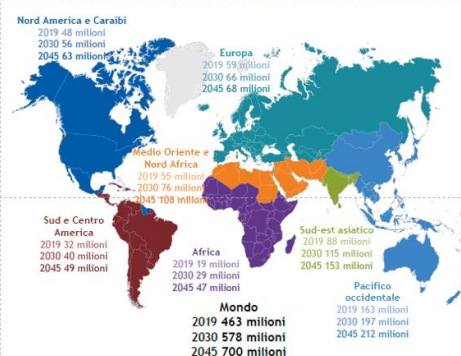
BENESSERE E STILI DI VITA



Benessere e Stili di Vita sani prevengono e contribuiscono ad una gestione appropriata di una tra le patologie croniche che “affollano” gli studi di medicina generale e impegnano il MAP ad acquisire competenze per un management corretto e idoneo alla prevenzione e cura della malattia diabetica.

La malattia è comune, cronica, complessa, sistemica nell’origine e nell’espressione clinica, eterogenea ed estremamente dispendiosa, sia in termini di spesa sanitaria che di impegno per chi cura e per chi deve essere curato. Infatti, la malattia diabetica richiede un approccio multidisciplinare e multiprofessionale basato su interazioni virtuose e sinergie vere fra Team specialistici e medici di famiglia.

LA PREVALENZA DI DIABETE È IN CONTINUO AUMENTO NEL MONDO, ED È PREVISTO RAGGIUNGA I 700 MLN DI MALATI NEL 2045¹



È stato stimato dal International Diabetes Federation (IDF) che a livello mondiale ben 231,9 milioni di persone, cioè la **meta (50,1%)** di tutte le persone con diabete, **non sono consapevoli** della loro malattia.

¹ IDF Diabetes Atlas 9th edition. International Diabetes Federation, 2019.

In Italia, in base ai dati **ISTAT**, si stima una prevalenza del diabete pari al 5,9%, che corrisponde a oltre 3,5 milioni di persone, con un trend in lento aumento negli ultimi anni. La prevalenza aumenta al crescere dell’età fino a raggiungere il 21% tra le persone ultra 75enni.



Le nuove terapia con possibilità di prescrizione anche dai MAP hanno negli ultimi anni innovato e migliorato la prevenzione e gestione delle complicanze della malattia diabetica ma gli inibitori SGLT2 non sono farmaci solo per il diabete ma hanno efficacia e efficienza per la gestione della patologia cardiaca e renale.

Approfondimenti e aspetti interessanti degli inibitori SGLT2 vengono evidenziati nell'articolo di seguito riportato:

... buona lettura

Maria Zamparella

GLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 MOLTO PIU' DI "SEMPLICI" FARMACI IPOGLICEMIZZANTI.

INTRODUZIONE

Tra i farmaci utilizzati nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2), gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i / glifozine) stanno sempre più attirando un interesse clinico. Il meccanismo d'azione degli inibitori del SGLT2, che è complementare e non alternativo agli altri farmaci utilizzati nella terapia del DM2, è indipendente dall'azione dell'insulina o dalla funzione delle cellule beta pancreatiche.

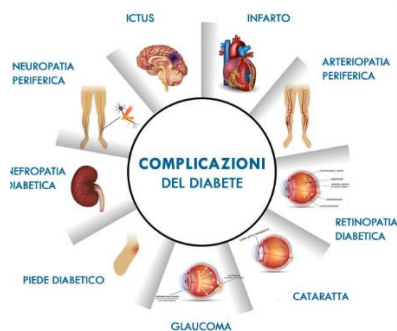
Questi farmaci offrono la possibilità di controllare la glicemia del paziente con diabete mellito di tipo 2 con un meccanismo d'azione innovativo incentrato sulla capacità che ha il rene di riassorbire tutto il glucosio presente nell'ultrafiltrato attraverso l'inibizione del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2).

Nell'organismo sono presenti due co-trasportatori Na⁺-glucosio: il tipo 1 (SGLT-1) e il tipo 2 (SGLT-2). SGLT-2 è un trasportatore a bassa affinità e alta capacità espresso quasi esclusivamente nella membrana apicale delle cellule del segmento S1 del tubulo contorto prossimale dove garantisce circa il 90% del riassorbimento renale del glucosio (1). L'inibizione di questo co-trasportatore da parte degli SGLT2i determina una riduzione del riassorbimento di sodio e glucosio da parte del tubulo prossimale con conseguente glicosuria e riduzione della glicemia attraverso tre meccanismi:

1. Diminuendo la capacità tubulare massima di riassorbire glucosio a
2. livello renale (TmG);
3. Abbassando la soglia della glicosuria;
4. Diminuendo la velocità di riassorbimento del glucosio filtrato che aumenta con la crescita della quota di glucosio filtrato(2).

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i), oltre all'ottimizzazione del profilo glicemico, determinano una riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa, dell'uricemia e si sono rivelati ben presto farmaci con molteplici attività benefiche, in particolare nefro e cardioprotettive (4).





SGLT2i NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Gli SGLT2i hanno dimostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari (CV) maggiori, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e l'exitus (5, 6).

Oltre alle loro azioni sul controllo del metabolismo glicidico, gli SGLT2i hanno un effetto metabolico sulle cellule cardiache. Alla base del miglioramento della funzione miocardica vi sarebbero meccanismi metabolici sia a livello sistemico che miocardico. A livello sistemico, l'utilizzo degli SGLT2i si traduce in una indipendente riduzione dell'insulino-resistenza, del peso corporeo e del tessuto adiposo. L'azione sul tessuto adiposo, inoltre, si associa a una diversa espressione delle adipochine e della leptina con conseguenti effetti di riduzione dello stato infiammatorio e dello stress ossidativo a livello endoteliale. Con la somministrazione di SGLT2i, infine, aumenterebbe la produzione di corpi chetonici a livello epatico che, utilizzati dai cardiomiociti, ne migliorerebbero l'efficienza energetica compensando la ridotta capacità di ossidazione a livello mitocondriale presente nei pazienti con scompenso cardiaco.

A livello miocardico il probabile meccanismo di protezione è legato all'inibizione scambiatore Na^+/H^+ la cui espressione è aumentata nei pazienti con scompenso cardiaco.

I meccanismi descritti determinano una riduzione di: danno cardiaco, ipertrofia, fibrosi, rimodellamento e disfunzione sistolica (5,7). Sono stati condotti diversi studi (5,6,8,9) che hanno dimostrato che nei pazienti con insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) espressa da un valore $\leq 40\%$, gli SGLT2i determinano una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte da causa CV o peggioramento degli episodi di scompenso, inclusa l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Le LLGG europee 2021 per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco hanno inserito l'indicazione all'utilizzo dei SGLT2i in questa patologia, al di là della presenza o meno di diabete mellito (10)



Questa categoria di farmaci ricopre attualmente un ruolo di primo piano nell'algoritmo di trattamento dell'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione (HFrEF). Attualmente sono considerati farmaci di prima linea insieme ad altre tre classi: ACE-Inibitori/ARNI (inibitori della neprilisina/antagonisti della angiotensina II), beta-bloccanti e inibitori del recettore dei mineralcorticoidi (MRA)(10).

Se non controindicati o non tollerati, dapaglifozin o empaglifozin sono raccomandati per tutti i pazienti con HFrEF già trattati con un ACE-I/ARNI, un beta-bloccante e un MRA, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno il diabete.

Gli effetti prodotti da questo tipo di terapia di associazione sono espressi da un miglioramento della qualità di vita, riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e riduzione dei sintomi, grazie alla modulazione del sistema RAAS e del sistema nervoso simpatico mediante ACE-inibitori o ARNI, beta-bloccanti e MRA, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di mortalità CV e di peggioramento dello scompenso cardiaco in pazienti con HFrEF.

Tabella A. Trattamento farmacologico indicato in pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II-IV) con ridotta frazione di eiezione ($\leq 40\%$).	CLASSE	LIVELLO
Un ACE-inibitore è raccomandato per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Un beta-bloccante è raccomandato per pazienti con HFrEF stabile per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Un MRA è raccomandato per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Dapagliflozin o empagliflozin sono raccomandati per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	A
Sacubitril/valsartan è raccomandato come sostituto di un ACE-inibitore per pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte	I	B



HRrEF: ridotta frazione di eiezione; MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi.

In merito alla scelta tra dapagliflozin ed empagliflozin, i due farmaci sono sostanzialmente sovrapponibili data la chiara efficacia di riduzione di morbidità e mortalità cardiovascolare e generale, anche se il dapagliflozin risulta possedere un effetto più marcato in termini di riduzione di mortalità cardiovascolare (8,9)

SGLT2i E MALATTIA RENALE CRONICA

Tra i diversi organi colpiti dal diabete si annoverano sicuramente i reni. Il DM2 è, infatti, una delle principali cause di malattia renale cronica (MRC) e di ingresso in dialisi.

Circa un terzo dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è diabetico (11).

Non tutti i farmaci antidiabetici orali possono essere somministrati nei soggetti con IRC stadio III-IV (15-60 ml/min/1.73 m²). Per alcuni farmaci è necessaria una riduzione della dose, altri farmaci antidiabetici orali sono, invece, controindicati per motivi di sicurezza. La Metformina, il farmaco di prima scelta nella terapia del DM2, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con IRC moderata, riducendone la dose massima giornaliera, a causa del potenziale rischio di accumulo e di acidosi lattica, ed andrebbe sospesa quando il GFR scende sotto i 30 ml/min/1.73 m² o sono presenti concomitanti fattori di rischio per acidosi lattica, quali l'insufficienza renale acuta e la somministrazione di mezzo di contrasto iodato (tab B).

Altrettanta cautela è necessaria anche nell'utilizzo di saxagliptin, sitagliptin e vildagliptin in quanto, essendo gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4-I) escreti prevalentemente per via renale, nei pazienti con IRC è necessario un aggiustamento della dose (tab B). Nei diabetici con MRC SGLT2i sono da preferire agli agonisti di GLP-1 in considerazione delle più forti evidenze dei primi in termini di rallentamento del declino del GFR (tab B).



Studi clinici che hanno esaminato gli effetti dell'inibizione degli SGLT2 sulla nefroprotezione e sul controllo glicemico nei pazienti con IRC (12,13), hanno dimostrato che gli SGLT2i sembrano avere un effetto nefroprotettivo dovuto alla riduzione della proteinuria ed al mantenimento a lungo termine dei valori di GFR.

Le attuali evidenze suggeriscono che i meccanismi alla base della nefroprotezione sono multipli, diretti e indiretti, locali e sistemici. Nell'insieme, questi dati suggeriscono che il migliorato compenso glicemico certamente concorre ma non può spiegare da solo l'efficacia degli SGLT2i nella protezione renale.

Ciò da un lato supporta la natura multifattoriale della nefroprotezione da SGLT2i, dall'altro ha aperto nuovi orizzonti sulla possibile efficacia di queste molecole nella patologia renale non diabetica.

Lo studio di Fase III DAPA-CKD (14), volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di dapagliflozin nei pazienti affetti da malattia renale cronica, è stato interrotto in anticipo in seguito della valutazione della conclamata efficacia del dapagliflozin in pazienti affetti da malattia renale cronica indipendentemente dalla presenza di DM2.

DAPA-CKD (14) ha dimostrato che, in aggiunta allo standard di cura, dapagliflozin riduce il peggioramento della funzionalità renale, l'insorgenza di malattia renale allo stadio terminale e il rischio di morte cardiovascolare e renale in pazienti affetti da malattia renale cronica allo stadio 2-4 con albuminuria. L'approvazione di dapagliflozin rappresenta una svolta epocale nel trattamento della malattia renale cronica.

Questo farmaco è in grado di modificare la progressiva evoluzione del danno renale e cardiovascolare, con una semplice assunzione orale quotidiana perché agisce antagonizzando il principale meccanismo di peggioramento della patologia renale, ossia l'iperfiltrazione glomerulare, presente sia nelle persone diabetiche che nei pazienti con funzione renale ridotta con e senza diabete".

Il 21 Gennaio 2023 è stata pubblicata sulla GU n.17 la Determina AIFA che autorizza, in regime di rimborsabilità a carico del SSN, la prescrizione dell'SGLT2i dapagliflozin, in pazienti adulti con malattia renale cronica.

Questa indicazione estende precedenti autorizzazioni all'impiego del farmaco per la terapia della malattia renale cronica nei pazienti con DM2 e nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e rappresenta, come dimostrato dai risultati di importanti studi clinici, una importantissima opportunità terapeutica volta a rallentare la progressione del danno renale e migliorare la prognosi cardiovascolare nei pazienti nefropatici e rappresenta un'opportunità rivoluzionaria per i pazienti affetti da malattia renale cronica, che hanno ora a disposizione un trattamento specifico in grado di rallentare la progressione della malattia, prolungare e migliorare la sopravvivenza e ridurre l'accesso in dialisi, aspetti per cui dapagliflozin, soprattutto se associato a una diagnosi precoce, rappresenta l'unica opzione realmente valida per i pazienti.

Tabella B. Utilizzo dei farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 nell'insufficienza renale (modificata da *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018* e aggiornata in base alle schede tecniche all'agosto 2021)

VFG fino a (mL/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	dialisi
Acarbosio^a										
DPP4i										
Alogliptin										
Linagliptin										
Saxagliptin										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
GLP1-RA										
Dulaglutide										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide										
Lixisenatide										
Semaglutide s.c.										
Semaglutide orale										
Insulina umana/analoghi dell'insulina										
Metformina										
Pioglitazone										
Repaglinide										
SGLT2i										
Canagliflozin ^b										
Dapagliflozin ^c										
Empagliflozin ^d										
Ertugliflozin ^d										
Sulfaniluree										
Glibenclamide										
Gliclazide										
Glimepiride										
Glipizide										
Gliquidone										

DPP4i= inibitori del DPP4; GLP1-RA= agonisti recettoriali del GLP1; SGLT2i= inibitori del SGLT2.

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.



Per concludere, gli SGLT2i sono molto di più di “semplici” farmaci ipoglicemizzanti. Una mole ormai imponente di studi e una già consolidata pratica clinica hanno permesso di confermare il loro notevole profilo di sicurezza e di efficacia ipoglicemizzante, ma soprattutto la capacità di proteggere il paziente diabetico e non diabetico dal danno cardiorenale. Resta comunque di grande importanza il ruolo che il MMG può svolgere nell’identificare i pazienti diabetici e non che potrebbero trarre beneficio dall’utilizzo di questa classe di farmaci e nel sorvegliarne nel tempo l’efficacia e la tollerabilità.

Tabella C. Le gliflozine autorizzate in Italia

INDICAZIONI			
MOLECOLA	DM2	SC	MRC
Dapagliflozin	*	*	*
Canagliflozin	*		
Empagliflozin	*	*	
Ertugliflozin	*		

DM2: diabete mellito tipo 2; SC: scompenso cardiaco; MRC: malattia renale cronica .

Vito Torres

Bibliografia:

1. Kanai Y, Lee WS, You G et al (1994) The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 93:397–404 8. Wright EM, L
2. Gronda E, Iacoviello M, Caldarola P, et al. Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2: meccanismi d’azione renale. Le implicazioni nel diabete e nello scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2021;22:284-291.
3. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA (2011) Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91:733–794



4. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018; 61: 2
5. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1108-14. 56. Bouchi R, Terash
6. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erondur N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Mar;19(3):387-393. doi: 10.1111/dom.12829. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28120497; PMCID: PMC5348724.
7. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2016;65:1190- 1195.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019
9. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *Engl J Med* 2020;383;1413-1424 EMPEROR-Preserved e Reduced
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1-128.
11. Coll-de-Tuero G, Mata-Cases M, Rodriguez-Poncelas A, Pepió JM, Roura P, Benito B, Franch-Nadal J, Saez M. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area. *BMC Nephrol.* 2012 Aug 20;13:87. doi: 10.1186/1471-2369-13-87. PMID: 22905926; PMCID: PMC3537582.
12. Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 May;15(5):463-73 (full text)
13. Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. Empagliflozin in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal impairment (RI). *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):1104

14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.



NEWS

Appropriatezza Prescrittiva tra Approfondimenti e Aggiornamenti



**INIBITORI DI POMPA PROTONICA:
LE OSCILLAZIONI DEL PENDOLO TRA USO INCONSULTO ED
INTERAZIONI D'USO**

Abstract:

Molto è cambiato, molto rimane immutato.

La gestione clinica da parte del Medico di Assistenza Primaria delle patologie acido correlate (Malattia da Reflusso Gastro Esofageo, Ulcera Peptica e Gastrite) comporta il consumo di rilevanti risorse sanitarie e l'impiego di farmaci largamente prescritti: Inibitori di Pompa Protonica (PPIs).

I PPIs sono farmaci noti come “salva stomaco”, hanno una potente azione inibente la secrezione acida e costituiscono una delle innovazioni farmacologiche più rilevanti degli ultimi anni; tuttavia, pur essendo farmaci fidati, la loro assunzione può interferire con quella di altri farmaci e, vieppiù, alcuni alimenti ne possono ridurre l'efficacia.

Le interazioni degli Inibitori di Pompa Protonica possono verificarsi con almeno 290 farmaci e con almeno 20 farmaci possono causare gravi effetti avversi.

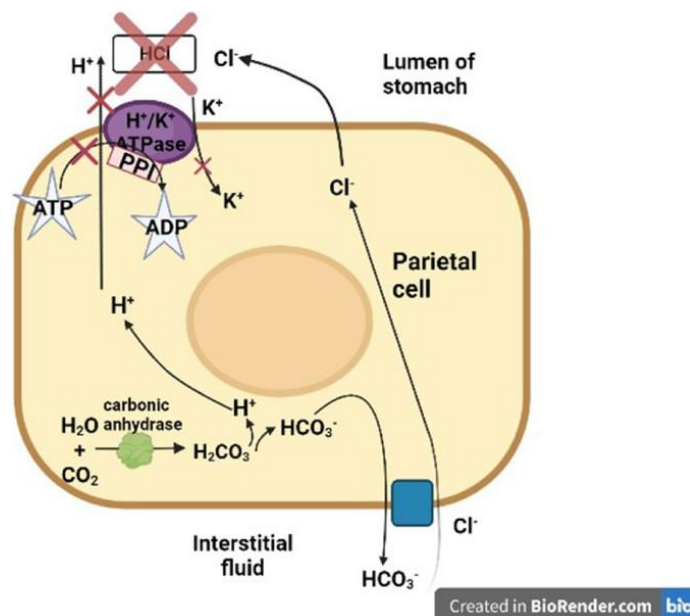
È fondamentale per il Medico di Assistenza Primaria (MAP), governatore centrale della prevenzione e della cura, considerare le interazioni “drugs and food”, specie con l'avanzare dell'età assistenziale e delle politerapie, per evitare effetti clinicamente rilevanti.



Punti essenziali di questo articolo sono:

1. migliorare la capacità prescrittiva degli Inibitori di Pompa Protonica;
2. mettere in rilievo le connessioni farmacologiche e le susseguenti incompatibilità;
3. sensibilizzare la cittadinanza, ad uso informato e corretto della asserita funzione “salvastomaco”.

Gli inibitori della pompa protonica (PPIs, proton pump inhibitors) sono inibitori irreversibili della pompa H^+/K^+ ATPasi, che interviene nella fase finale della secrezione acida gastrica da parte delle cellule parietali dello stomaco. Pertanto, gli inibitori della pompa protonica riducono la sua secrezione acida.



Meccanismo d'azione degli inibitori della pompa protonica in una cellula parietale. Poiché la secrezione di idrogeno viene inibita dagli IPP, viene inibita anche la successiva formazione di acido cloridrico, con conseguente alcalinizzazione del contenuto dello stomaco. Morris et al, 2023[1]

I PPIs sono una classe di farmaci che comprende: omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo e dexlansoprazolo.

Negli ultimi decenni l'uso di questi farmaci è aumentato in molti paesi a causa dell'espansione del loro ruolo come farmaci di scelta nel trattamento dei disturbi legati all'acidità gastrica come l'ulcera peptica, le ulcere gastroesofagee, la Sindrome di Zollinger-Ellison, ulcere associate ai farmaci antinfiammatori non steroidei ed eradicazione della malattia da *Helicobacter pylori*.

Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato un'eccessiva prescrizione di PPIs [2]. In generale, è usanza comune pensare che i PPIs abbiano pochi effetti avversi, poiché sono generalmente ben tollerati.

In studi recenti, i ricercatori hanno suggerito che i PPIs dovrebbero essere utilizzati per il periodo di tempo più breve possibile e alla minima dose efficace [3].

Prevalenza prescrittiva

Nel 2020, l'omeprazolo è stato classificato come il secondo prodotto più distribuito in Inghilterra, con quasi 35 milioni di prescrizioni evase e un costo annuo di 82 milioni di sterline [4]. Negli Stati Uniti, l'omeprazolo è stato l'ottavo farmaco più comunemente prescritto nel 2019 con oltre 52 milioni di prescrizioni [5].

Secondo uno studio scientifico (Shanika et al, 2023) [6] l'uso globale di PPIs è significativo, prescritto in quasi il 25% della popolazione adulta mondiale, di cui il 63% degli utenti di età inferiore ai 65 anni e il 37% di età superiore ai 65 anni. La maggior parte degli utilizzatori assumeva dosi più elevate e il 25% degli utilizzatori di PPIs ha continuato la terapia per più di un anno, con quasi un terzo dei pazienti che l'ha portata avanti per oltre tre anni. L'omeprazolo è stato il PPIs prescritto più frequentemente, seguito dall'esomeprazolo.

In Italia dal rapporto Osmed del 2022 [7] la prevalenza d'uso suddivisa per sesso (anno 2022).

Prevalenza d'uso	
Uomini	Donne
16,3 %	19,8%



Secondo tale rapporto tra i primi 30 farmaci maggiormente prescritti ci sono il lansoprazolo e il pantoprazolo rispettivamente in posizione 12 e 13 della classifica.

Il pantoprazolo è la molecola che registra la spesa pro capite (4,65 euro) e il consumo (29,0 DDD/1000 abitanti die) più elevati, rappresentando circa il 40% dell'intera categoria. Seguono l'omeprazolo, l'esomeprazolo e il lansoprazolo, con valori di consumo rispettivamente di 18,5, 15,9 e 14,4 DDD. Il lansoprazolo registra una contrazione del 3,5% con un aumento speculare dell'esomeprazolo (+3,2%).

Indicazioni pratiche per la prescrizione di PPI

Le indicazioni approvate dal Ministero della Salute non sono uguali per tutti i PPIs, né viene prevista, attualmente, una rimborsabilità indistinta a carico del SSN. [8]

Possono essere utilizzati, infatti, per il trattamento di:

- Ulcera duodenale;
- Ulcera gastrica (peptica);
- Esofagite da reflusso con (GERD) o senza lesioni endoscopiche (NERD);
- Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da FANS e ASA;
- Prevenzione secondaria del danno gastrontestinale da FANS e ASA;
- Dispepsia simil ulcerosa (non rimborsabile con nota 48);
- Sindrome di Zollinger Ellison;
- Terapia adiuvante eradicante Helicobacter Pylori.

Uso Appropriato degli Inibitori Di Pompa Protonica (PPI)

Gli inibitori di pompa hanno una differente farmacocinetica (diversa forza di legame con la pompa protonica, modalità di inattivazione e velocità di eliminazione). Questo si traduce in una differenza nel tempo di insorgenza dell'effetto antisecretorio e nell'entità dell'inibizione della pompa protonica nelle prime ore di terapia, ma non determinano una differenza di efficacia nelle condizioni cliniche in cui, in base alle note AIFA 1 e 48, è previsto il loro impiego.

Sulla base di evidenze scientifiche e dati clinici disponibili, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) prevede il rimborso di PPI solo in alcuni casi, regolamentati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), attraverso le NOTE 01 e 48.

Nota AIFA 01

La Rimborsabilità dal Sistema Sanitario Nazionale per i PPIs (Misoprostolo, Esomeprazolo, Lansoprazolo, Omeprazolo, Pantoprazolo, Rabeprazolo, Misoprostolo) è limitata, ad oggi, alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore e segnatamente per i cittadini:

- a) in trattamento cronico con FANS (farmaci antinfiammatori non
- b) steroidei);
- c) in trattamento con antiaggreganti ASA a basse dosi; e a condizione che sussista uno dei seguenti fattori di rischio:
 - 1. l'età avanzata (> 65-75 anni);
 - 2. storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
 - 3. concomitante terapia con anticoagulanti orali o corticosteroidi.

Si precisa inoltre che, la prescrizione in associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni regolamentate dalla Nota 66. [9]

Nota AIFA 48

La Rimborsabilità dal SSN per i PPIs (Roxatidina, Ranitidina, Rabeprazolo, Pantoprazolo, Omeprazolo, Nizatidina, Lansoprazolo, Famotidina, Esomeprazolo, Cimetidina) è normata per le seguenti condizioni cliniche e i relativi periodi di trattamento:

- 1. la prescrizione nel breve termine è appropriata e rimborsata dal SSN (4 settimane, occasionalmente prorogabili a 6 settimane) per:
 - a) malattia da Reflusso Gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);

-
- b) ulcera duodenale o gastrica negative per H.pylori (primo episodio) e positive per Helicobacter pylori (escluso il Pantoprazolo);
 - c) eradicazione di H. Pylori (per la prima e le prime due settimane);
2. la prescrizione prolungata oltre le 4-6 settimane (da rivalutare dopo un anno) è appropriata e rimborsata dal SSN per:
- a) Sindrome di Zollinger-Ellison;
 - b) Condizioni recidivanti di Malattia da Reflusso Gastroesofageo con o senza esofagite e ulcera duodenale e gastrica negative per H.pylori.
- [10]

Utilizzo inappropriato:

Non sono rimborsabili dal SSN le prescrizioni per pazienti non a rischio che:

- assumono FANS/ASA, COXIB, NAO o antiaggreganti non ASA (Clopidogrel), corticosteroidi, Eparina, Bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici;
- presentano cirrosi con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave; gastrite atrofica multifocale; gastrectomia totale o subtotale; dispepsia tipo 'postprandial distress syndrome'.

Controindicazioni:

Le controindicazioni includono pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo.

I PPIs vengono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 del fegato, principalmente dal CYP2C19; quindi, qualsiasi grave disfunzione epatica che ne limita la metabolizzazione, costituisce una controindicazione relativa. [11]La funzionalità renale, invece, non influisce sull'accumulo farmacologico.

Poco invece si conosce sull'utilizzo del Lansoprazolo e Pantoparazolo in gravidanza e non esistono lavori riguardo la relativa sicurezza farmacologica. In effetti, occorre rilevare che, allo stato, nessun PPIs è espressamente approvato per l'uso in gravidanza.

Uno studio condotto da JAMA pediatrics suggerisce che la riduzione dell'acido gastrico da parte degli PPIs comporti un aumento del rischio di

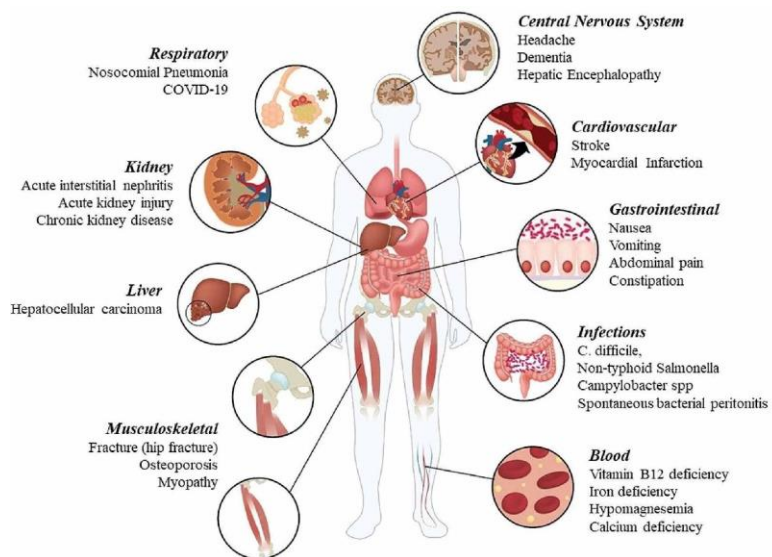
infezioni respiratorie e gastrointestinali nei bambini, probabilmente legate al cambiamento indotto sul microbioma. [13]

L'unico PPI autorizzato in età pediatrica (>1 anno) è l'Omeprazolo.

L'Omeprazolo ed Esomeprazolo risultano, inoltre, da scheda tecnica, controindicati in associazione alla somministrazione di Nelfinavir (utilizzato per il trattamento dell'HIV).

Effetti avversi

In studi recenti, i ricercatori hanno suggerito che i PPIs dovrebbero essere utilizzati per il periodo di tempo più breve e alla minima dose efficace [14], perché noti sono gli effetti avversi più gravi come infezioni, alterato assorbimento dei nutrienti, malattie renali e gli effetti collaterali legati all'ipergastrinemia stanno emergendo come possibili conseguenze dell'uso a lungo termine [15]. Nel dettaglio vediamo alcuni.



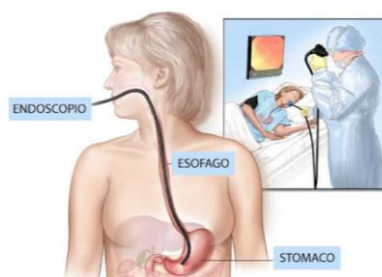
Effetti avversi Morris et al, 2023[16]

Patologia renale

Dal 1992 vi sono segnalazioni di studi che hanno collegato l'uso di PPIs con danno renale acuto

[17] e, recentemente, ad un rischio elevato di malattia renale cronica (CKD).

Pare che i pazienti con diagnosi accertata di insufficienza renale cronica possano progredire piuttosto rapidamente se hanno un PPI in terapia [18-19]. Studi scientifici hanno valutato come i PPIs possano causare una nefrite



interstiziale acuta e alcuni hanno dato prova che aumentano anche il rischio di insufficienza renale cronica.

Infezioni

L'uso di PPIs è stato collegato ad un aumento del rischio di infezioni da *Clostridium difficile* [20-21]. La secrezione acida da parte delle cellule parietali costituisce un'importante barriera immunologica nel tratto gastrointestinale, ecco perché l'ipocloridria generata dall'inibizione della secrezione acida gastrica aumenta il rischio di colonizzazione batterica, flora intestinale alterata e suscettibilità alle infezioni enteriche.

Gli autori hanno segnalato altre infezioni enteriche, come infezioni da *Salmonella* e *Campylobacter* non tifoidi.

Tumori gastrointestinali

Poiché i PPIs riducono la secrezione acida gastrica, l'aumento compensatorio dei livelli di gastrina nei pazienti ha un effetto negativo di tipo proliferativo sulla crescita delle cellule enterocromaffini, spiegando l'associazione dei PPIs con lo sviluppo di tumori neuroendocrini e carcinomi del tratto gastrointestinale [22-23].

Malattia del fegato

L'uso dei PPIs è stato collegato ad un aumento del rischio di complicanze legate alla cirrosi, come encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea e cancro al fegato [24-25].

Il meccanismo del danno epatico associato all'uso dei PPIs non è completamente compreso, sebbene i ricercatori abbiano osservato che l'inibizione dell'ATPasi H⁺/K⁺ porta a una crescita eccessiva di batteri intestinali e una composizione microbica intestinale alterata [26], che può portare ad un aumento delle concentrazioni venose portalì di diverse sostanze potenzialmente dannose, inclusi gli acidi biliari secondari [27].

I PPIs vengono metabolizzati nel fegato; pertanto, i pazienti con malattia epatica possono essere a rischio di aumento dell'epatotossicità, che può portare a effetti cancerogeni indotti dall'ipergastrinemia, in particolare sulle cellule epatiche [28-29].



Infine, gli autori hanno riferito che dopo l'esposizione ai PPIs, le cellule epatiche umane in coltura mostravano un'espressione genetica simile a quella di noti agenti cancerogeni nel fegato [30].

Rischio di frattura

L'aumento del rischio di frattura dovuto all'assunzione di PPIs è un argomento controverso [31]. Meccanismi proposti che collegano la terapia a lungo termine basata su PPIs con una diminuzione della densità minerale ossea includono il malassorbimento del calcio associato all'ipocloridria (il cui assorbimento è indispensabile per mantenimento della microstruttura ossea), iperplasia delle paratiroidi indotta dalla gastrina e inibizione dell'osso riassorbimento bloccando l'ATPasi H⁺/K⁺ locale [32-33].

Malattia cardiovascolare

Negli ultimi dieci anni, l'uso dei PPIs è stato associato a morbidità e mortalità cardiovascolare [34]. Si è verificato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari acuti maggiori, inclusi infarto miocardico acuto e ictus, correlati con il trattamento prolungato o ad alte dosi con PPIs [35-36]. Inoltre, c'è la preoccupazione che il rischio teorico di aritmie ventricolari maligne a causa dello sviluppo di ipomagnesemia, che può allungare l'intervallo QT e portare a torsione di punta [37]. Inoltre, i PPIs sembrano aumentare nel sangue i livelli di cromogranina A, un importante marcatore di tumori neuroendocrini proposto anche come biomcatore di malattie cardiovascolari [38].

Carenza di vitamine

Quando la vitamina B12 entra nello stomaco, si lega a una molecola proteica, il fattore R. Affinché la vitamina B12 possa essere rilasciata dal fattore R, le proteasi devono essere attivate da un ambiente acido. Una volta attivate, le peptidasi rilasciano il fattore R della vitamina B12 affinché possa legarsi ad un'altra molecola, il fattore intrinseco, per l'assorbimento a livello dell'ileo terminale. L'alterazione dell'ambiente acido dello stomaco da parte dei PPIs può portare a una carenza di vitamina B12, sebbene ciò sembri essere clinicamente raro.



Inoltre, è stata segnalata carenza di ferro anche con l'uso prolungato di PPI, sebbene il meccanismo esatto rimanga sfuggente. Si verifica anche un leggero malassorbimento del calcio insolubile separato dal cibo, che molti ritengono subclinico nella maggior parte dei casi. [39]

Interazioni farmacologiche:



Gli inibitori della pompa protonica sono ampiamente utilizzati per trattare disturbi legati all'acidità gastrica, grazie alla loro capacità di sopprimere la produzione di acido gastrico, in modo più efficace e duraturo rispetto agli antagonisti dei recettori H₂ dell'istamina.

Una volta raggiunto il piccolo intestino, sono assorbiti velocemente, legati in gran parte alle proteine plasmatiche e sono metabolizzati dai citocromi (CYP) epatici; in particolare dal CYP2C19 e dal CYP3A4. [40]

Poiché non tutte le pompe protoniche o tutte le cellule parietali sono attive simultaneamente, la massima abolizione della secrezione acida gastrica si ottiene dopo dosaggi ripetuti di farmaco (la massima inibizione della secrezione acida si ottiene dopo 2-5 giorni di dosaggi ripetuti).

Pertanto, l'uso a lungo termine aumenta il rischio di interazioni farmacologiche significative su diversi livelli poiché possono alterare sia l'assorbimento e sia il metabolismo di altri farmaci.

I PPIs possono modificare il rilascio di altri farmaci, aumentare il pH gastrico ed interagire con la glicoproteina P o il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP), influenzando il metabolismo intestinale e la "clearance" epatica.

Le interazioni specifiche variano tra i diversi PPIs: l'Omeprazolo ha un alto potenziale di interazione per la sua affinità con il CYP2C19 e il CYP3A4, mentre il Pantoprazolo ha un potenziale inferiore ed un profilo più sicuro. Anche se meno studiati, Lansoprazolo sembra avere un minore potenziale di interazione rispetto all'Omeprazolo, invece il Rabeprazolo è il meno dipendente dai polimorfismi genetici rispetto agli altri PPIs, anche se il rischio di interazioni aumenta con l'età e dipende dal numero di farmaci assunti. I PPIs, tramite i citocromi, possono aumentare l'effetto di Benzodiazepine, Macrolidi, Diidropiridine e Statine (con conseguente miosite). Effetti di riduzione delle curve di assorbimento sono descritti per numerosi farmaci, ad esempio l'assorbimento di antimicotici (Ketoconazolo) antibiotici e antivirali può diminuire del 60%, mentre per il Dabigatran la riduzione è del 30%, ma senza effetti clinici noti. [41]

Una revisione del 2009 ha evidenziato significative variazioni nell'assorbimento di vari farmaci, come una riduzione del 94% per l'Atazanavir e aumenti per Dipyridamolo e Nifedipina.

I PPIs interferiscono anche con l'assorbimento della l-tiroxina, aumentando le concentrazioni di TSH, maggiormente nei pazienti ipotiroidei. [42]

Un caso significativo è l'interazione con il Clopidogrel, un profarmaco ad azione anti-aggregante piastrinica, che necessita di metabolizzazione per attivarsi. [43]

Omeprazolo ed Esomeprazolo riducono l'efficacia antiaggregante del Clopidogrel, interferendo con gli enzimi responsabili dell'attivazione, studi osservazionali hanno dimostrato che l'associazione con PPIs può aumentare del 20% in più gli eventi avversi cardiovascolari. [44]

La scelta del PPI, soprattutto in "pazienti complessi", dovrebbe preferire Pantoprazolo o Rabeprazolo.

Un'interessante e rilevante connessione farmacologica è stata osservata tra Bifosfonati (farmaci utilizzati per attenuare il rischio di frattura) e PPIs, molto spesso associati tra loro per ridurre la bassa tollerabilità digestiva dei Bifosfonati orali. [45]

Studi osservazionali hanno dimostrato non solo un aumento del rischio di frattura ma anche perdita di efficacia del trattamento con Alendronato nelle persone trattate contemporaneamente con dosi standard di PPIs - effetto sfavorevole dose-dipendente - (Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R, et al Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med.* 2011; 171:998-1004). [46]

Tale interazione deriva dalla interferenza con l'assorbimento del farmaco stesso o da altre interferenze sull'assorbimento di calcio o Vit.D.



Si illustra, di seguito, tabella riassuntiva con alcune possibili interazioni farmacologiche indotte da PPIs su altri farmaci. [47]

PPI	INTERAZIONI
OMEPRAZOLO	• Aumenta l'assorbimento della digossina (10%), della Nifedipina (10-20%) e del Bismuto; • Diminuisce l'assorbimento della vitamina B12; • L'Omeprazolo aumenta i livelli plasmatici di Caritromicina • Aumenta i livelli di Methotrexate se somministrato con Omeprazolo, per diminuita escrezione renale di Methotrexate; • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (Ketoconazolo o Itraconazolo) • Aumento del tempo di eliminazione di Diazepam, Warfarin e Fenitoina • Non interazioni con Metronidazolo e Amoxicillina

LANSOPRAZOLO	• Sucralfato e antiacidi contenenti magnesio ed alluminio diminuiscono l'assorbimento di lansoprazolo • Interazioni del Lansoprazolo con Diazepam, fenitoina, contraccettivi orali, warfarin • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo), esteri dell'ampicillina, sali di ferro • Non interazioni con FANS
--------------	--

	PANTOPRAZOLO	• Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (Ketoconazolo o Itraconazolo) • Non interazioni significative con Carbamazepina, Caffaina, Diazepam, Diclofenac, Etanolo, Glibenclamide, Metoprololo, Naprossene, Nifedipina, Fenitoina, Piroxicam, Teofillina, Contraccettivi orali, Claritromicina, Metronidazolo e Amoxicillina. • Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del Warfarin e Fenprocumone
	RABEPRAZOLO	• Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci né con il cibo • Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (Ketoconazolo o Itraconazolo)
	ESOMEPRAZOLO	• Diminuzione assorbimento di farmaci usati nelle infezioni da funghi (ketoconazolo o itraconazolo) • Aumento della concentrazione di farmaci metabolizzati dal CYP2C19 (Diazepam, Citalopram, Imipramina, Clomipramina, Fenitoina) • Diminuzione della clearance (45%) del Diazepam nel caso di Cosomministrazione • Casi isolati di innalzamento dell'INR: raccomandato monitoraggio del Warfarin all'inizio e al termine del Trattamento • Aumento dell'AUC e prolungamento del t_{1/2} della Cisapride Diminuzione dell'AUC e della Cmax di Atazanavir /Ritonavir • NON interazioni con Amoxicillina, Chinidina, Naprossene e Rofecoxib • Aumento AUC Esomeprazolo per somministrazione concomitante con Claritromicina (inibitore del CYP3A4).
	DEXLANSOPRAZOLO	• Interferisce con gli inibitori delle proteasi dell'HIV • Aumenta l'assorbimento di Ketoconazolo e Itraconazolo • La cosomministrazione può indurre aumenti dei livelli plasmatici di Digossina e Tacrolimus

Interazioni di alcuni farmaci con i PPIs:

	OMEPRAZOLO	LANSOPRAZOLO	PANTOPRAZOLO	RABEPRAZOLO	ESOMEPRAZOLO
CARBAMAZEPINA	↑	↑	NO		↑
CLARITROMICINA	↑	↑	NO		
CLOPIDOGREL	↓50%efficacia	↓50%efficacia	↓50%efficacia	↓50%efficacia	↓50%efficacia
DIAZEPAM	↑	NO	NO	NO	↑
FANS		NO	NO		NO
METHOTREXATE	↑				
NIFEDIPINA	↑		NO		
VIT. B12	↓				
WARFARIN	↑	NO	↑INR	NO	↑INR

↑: aumento della concentrazione ematica, NO: nessuna interferenza. ↓riduzione della concentrazione ematica.

Particolare cura deve essere rivolta ad assicurare una corretta somministrazione (a digiuno, un'ora prima del pasto, per migliorare l'assorbimento) del PPIs, poiché ad essa può essere ascritta parte dell'inefficacia terapeutica.

Interazioni dietetiche

Gli inibitori della pompa protonica non hanno interazioni gravi con cibi e bevande. Ma la dieta di una persona può influenzare la condizione di base trattata dagli PPIs e quindi ridurre la loro efficacia di azione. Le persone dovrebbero evitare cibi che possono scatenare il reflusso acido. Questo li aiuta a ricevere il pieno beneficio curativo degli IPP.

I cibi che dovrebbero essere evitati in caso di reflusso acido includono:

- Agrumi;
- Menta piperita;
- Bevande contenenti caffeina (ad esempio caffè e coca cola);
- Cioccolato;
- Cibi zuccherati;
- Cibi piccanti;
- Carni rosse e lavorate;
- Pomodori e prodotti a base di pomodoro;
- Cibi ricchi di grassi o grassi (fritti)





I PPIs funzionano meglio se assunti a stomaco vuoto. Le persone dovrebbero assumere la maggior parte degli IPP almeno mezz'ora prima del primo pasto della giornata.

Inoltre, bere alcol durante l'assunzione dei PPIs può comportare un aumento degli effetti collaterali e il peggioramento dei problemi gastrointestinali. È anche possibile che l'alcol peggiori le condizioni che gli IPP dovrebbero trattare, come il bruciore di stomaco causato dal reflusso acido (GERD) e le ulcere allo stomaco.

L'alcol infatti aumenta la produzione di acido nello stomaco, irritando anche la mucosa gastrica. Questa combinazione può peggiorarne la sintomatologia. In alcuni pazienti, l'alcol può anche rallentare la guarigione dell'ulcera.

Studi scientifici [48] indicano che l'assunzione concomitante di PPIs durante un pasto può influenzarne sia la biodisponibilità che l'efficacia; tuttavia, l'influenza del cibo dipende fortemente dal tipo di farmaco e dalla formulazione. In generale, esomeprazolo, lansoprazolo e omeprazolo sono più vulnerabili alle interazioni con il cibo rispetto a dexlansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo. Le capsule DDR di dexlansoprazolo sono le formulazioni di PPIs più resistenti agli alimenti tra quelle disponibili; pertanto, possono essere somministrati con o senza pasti e dovrebbero essere la prima scelta per i pazienti con scarsa compliance. Secondo i risultati degli studi scientifici analizzati le compresse DR di tutti i PPIs possono essere assunte anche indipendentemente dal cibo.

Sono stati identificati diversi studi [48] che hanno studiato l'effetto del succo di pompelmo sulla biodisponibilità di lansoprazolo o omeprazolo; tuttavia, la rilevanza clinica di questa interazione rimane poco chiara. Pertanto, il suo consumo regolare ma non occasionale durante la terapia con PPIs dovrebbe essere evitato. Una raccomandazione simile può essere fatta per l'assunzione di succo di mirtillo rosso.

Ad eccezione del pantoprazolo, i PPIs possono essere somministrati sia al mattino che alla sera; tuttavia, l'assunzione mattutina fornisce generalmente un migliore controllo diurno dell'acidità gastrica. Nella maggior parte dei casi, la scelta del corretto schema di somministrazione dovrebbe essere basata sui sintomi del paziente e sulle preferenze di dosaggio individuali.



Recentemente sono state sviluppate nuove formulazioni di PPIs, o nuovi PPIs a lunga durata come ilaprazolo, AGN 201904-Z, azeloprazolo o anaprazolo, con un effetto migliore sull'acidità notturna e un più rapido sollievo dai sintomi. Sebbene non siano stati ancora introdotti nella terapia, potrebbero rappresentare un'opportunità per un trattamento più efficace [48].

Conclusioni:

La lista delle potenziali interazioni drugs and food è ancora lungi dall'essere esaustiva, tuttavia il riscontro di un'interazione accertata o semplicemente possibile dovrebbe essere accolta come elemento di conoscenza fondante quando si decide se prescrivere o meno un PPIs e per quanto prolungarne il trattamento.

La prescrizione di PPIs è in continua crescita e l'intera categoria è ai primi posti della spesa farmaceutica in tutto il mondo.

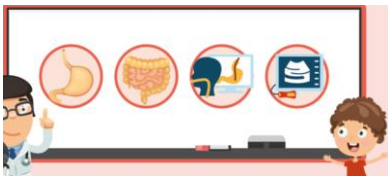
Appare dunque necessario, per l'intera classe medica, considerare l'appropriatezza delle cure, quelle i cui vantaggi superano i rischi, producendo beneficio per i pazienti e per la società in termini di salute e benessere, in considerazione del libero esercizio della professione medica.

Il medico di Medicina Generale ha, nel suo ruolo precipuo di sussumere all'interno di un unico e complesso piano terapeutico un coacervo di terapie, personalizzando così il trattamento da erogare ad ogni persona, il compito di riconoscere le interazioni, informare la persona e realizzare quella Educazione Sanitaria tanto auspicata, anche ai fini dell'abbattimento della Spesa Pubblica.

*Giacoma Lanzillotta
Marina Putzolu*

Bibliografia

1. Morris, Nathan & Thakre, Meghali. (2023). Understanding the health risks and emerging concerns associated with the use of long-term proton pump inhibitors. Bulletin of the National Research Centre. 47. 10.1186/s42269-023-01107-9.
2. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX: The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017, 152:706-715. 10.1053/j.gastro.2017.01.031





3. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H: Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta- analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2020, 76:851-866. 10.1007/s00228-020-02854-8
4. National Health Service (NHS Digital). Prescription cost analysis -England (2020/2021) 2020. Available from: <https://www.statista.com/statistics/378445/prescription-cost-analysis-top-twenty-chemicals-by-items-in-england/> Accessed 27 Sept 2021
5. ClinCalc.com. Omeprazole. Drug usage statistics, United States 2013-2019. Available from: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Omeprazole>. Accessed 9 Jun 2022
6. Shanika, L.G.T., Reynolds, A., Pattison, S. et al. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. Eur J Clin Pharmacol 79, 1159–1172 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03534-z>
7. Rapporto Osmed 2022
8. Enzo Ubaldi, Cesare Tossetti, Area Gastroenterologia, Società Italiana di Medicina Generale, Gli inibitori di Pompa Protonica, https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2002/04-05_2002/7.pdf, <https://www.aifa.gov.it/nota-01>.
9. <https://www.aifa.gov.it/nota-48>.
10. Abdelwahab Ahmed, John O. Clarke, Proton Pump Inhibitors (PPI), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>.
12. Alejandro A. Nava-Ocampo, Elvia Y. Velázquez-Armenta, Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1781096/>.
13. Luci e ombre della terapia di soppressione della secrezione acida nella popolazione pediatrica su JAMA pediatrics, AIFA, <https://www.aifa.gov.it/-/luci-e-ombre-della-terapia-di-soppressione-della-secrezione-acida-nella-popolazione-pediatrica-su-jama-pediatrics>.
14. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H: Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta- analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2020, 76:851-866. 10.1007/s00228-020-02854-8
15. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE: Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018, 123:114-121. 10.1111/bcpt.13023
16. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. Cureus. 2021 Jan 18;13(1):e12759. doi: 10.7759/cureus.12759. PMID: 33614352; PMCID: PMC7887997.
17. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX: The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017, 152:706-715. 10.1053/j.gastro.2017.01.031
18. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G: Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. Drug Des Devel Ther. 2017, 11:1291-1299. 10.2147/DDDT.S130568
19. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W: Associations of proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists with chronic kidney disease: a metaanalysis. Dig Dis Sci. 2017, 62:2821-2827. 10.1007/s10620-017-4725-5

20. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007, 102:2047-2056.
21. DeVault KR: Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Yearb Med.* 2012, 2012:367-368. 10.1016/s0084-3873(12)00271-4
22. Cavalcoti F, Zilli A, Conte D, Ciafardini C, Massironi S: Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence?. *Scand J Gastroenterol.* 2015, 50:1397-1403. 10.3109/00365521.2015.1054426
23. Waldum HL, Sørdal ØF, Mjønes PG: The enterochromaffin-like [ECL] cell—central in Gastric physiology and pathology. *Int J Mol Sci.* 2019, 20:2444. 10.3390/ijms20102444
24. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al.: Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut.* 2021, 70:76-84. 10.1136/gutjnl-2020-322248
25. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR: Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020, 115:1707-1715. 10.14309/ajg.0000000000000798
26. Llorente C, Jepsen P, Inamine T, et al.: Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nat Commun.* 2017, 8:837. 10.1038/s41467-017-00796-x
27. Llorente C, Schnabl B: The gut microbiota and liver disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015, 1:275-284. 10.1016/j.jcmgh.2015.04.003
28. Caplin M, Khan K, Savage K, et al.: Expression and processing of gastrin in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 1999, 30:519-526. 10.1016/S0168-8278(99)80114-7
29. Fossmark R, Sagatun L, Nordrum IS, Sandvik AK, Waldum HL: Hypergastrinemia is associated with adenocarcinomas in the gastric corpus and shorter patient survival. *APMIS.* 2015, 123:509-514. 10.1111/apm.12380
30. Caiment F, Tsamou M, Jennen D, Kleinjans J: Assessing compound carcinogenicity in vitro using connectivity mapping. *Carcinogenesis.* 2014, 35:201-207. 10.1093/carcin/bgt278
31. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY: Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health.* 2019, 16:1571. 10.3390/ijerph16091571
32. Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, et al.: Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. *Nat Med.* 2009, 15:674-681. 10.1038/nm.1963
33. Tuukkanen J, Väänänen HK: Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1986, 38:123-125. 10.1007/BF02556841
34. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Katsiki N, Manolis AS: Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: real or surreal worries?. *Eur J Intern Med.* 2020, 72:15-26. 10.1016/j.ejim.2019.11.017
35. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, et al.: Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med.* 2018, 283:268-281. 10.1111/joim.12698

36. Casula M, Scotti L, Galimberti F, Mozzanica F, Tragni E, Corrao G, Catapano AL: Use of proton pump inhibitors and risk of ischemic events in the general population. *Atherosclerosis*. 2018, 277:123-129. 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.035
37. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al.: Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015, 37:1237- 1241. 10.3109/0886022X.2015.1057800
38. Goetze JP, Alehagen U, Flyvbjerg A, Rehfeld JF: Chromogranin A as a biomarker in cardiovascular disease. *Biomark Med*. 2014, 8:133-140. 10.2217/bmm.13.102
39. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI). In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 32491317.
40. Enzo Ubaldi, Cesare Tossetti, Area Gastroenterologia, Società Italiana di Medicina Generale, Gli inibitori di pompa protonica, https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2002/04-05_2002/7.pdf.
41. E. Maestri, R. Giroladini, A.M.Marata, Interazioni Tra Inibitori di Pompa Protonica ed altre terapie, <https://www.informazionisuifarmaci.it/interazioni-tra-inibitori-di-pompa-protonica-ed-altre-terapie>.
42. Lahner E et al. Systematic review: impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:1219-29
43. Comitato dell'Agenzia Europea dei medicinali (CHMP) aggiorna sulla sicurezza dei medicinali contenenti Clopidogrel.
44. Yong Kange Lee, Hyun Sun Lim, Youn I Choi, Impact of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel on Recurrent Stroke and Myocardial Infarction, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37765021>.
45. Terry Turner, Proton Pump Inhibitors interactions, <https://www.drugwatch.com/proton-pump-inhibitors/interactions/>
46. Henning Blume, Frank Donath, André Warnke, Barbara S Schug, Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16944963/>
47. Schede Tecniche
48. Wiesner, A.; Zwolińska-Wcisło, M.; Paško, P. Effect of Food and Dosing Regimen on Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors Therapy—A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 3527. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073527>





Edizione di luglio 2024