

TOSCANA MEDICA

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO A CURA
DELL'ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

INDICE

Editoriale

Pietro Claudio Dattolo

2

La pillola magica

Antonio Panti

5

Hospice e cure palliative: un preoccupante déjà-vu?

Eugenio Paci

6

Deprescrivere

Saffi Ettore Giustini

8

Green Theatre: azioni per la riduzione dell'impatto che la chirurgia ha sull'ambiente

Tommaso Pupi, Francesca Gigola, Virginia Carletti, Giorgia Libro, Marco Pierini, Gabriele Gentilini, Marisa Santoli, Sara Falsini, Antonino Morabito

11

L'endometriosi ai tempi dei social

Valentina-Violante Pontello

14

Valutazione dell'impatto di nuove strategie per promuovere l'adesione allo screening del cancro al colon-retto

Elisa Betti, Chiara Campanino, Francesca Battisti, Beatrice Mallardi, Paola Mantellini

17

Saremo pronti?

Andrea Vannucci

20

Linfedema 2022: nuove conoscenze per un modello organizzativo e gestionale e di tipo multiprofessionale e multidisciplinare

Stefano Tatini, Benedetta Giannasio, Giancarlo Landini, Stefano Michelagnoli

22

Nuovi anticoagulanti orali in pazienti con fibrillazione atriale e protesi mitralica biologica o cardiopatia reumatica

Piercarlo Ballo

27

Vita dell'Ordine

31



Ordine provinciale
dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
di Firenze

9

NOVEMBRE 2022

I mille problemi dell'emergenza-urgenza in Toscana: proviamo a discuterne insieme

di Pietro Claudio Dattolo

Pubblichiamo un documento elaborato da un Gruppo di lavoro costituito dal nostro Ordine e inviato all'Assessore regionale alla Salute Simone Bezzini. Come si vede si tratta di argomenti di grande attualità, immersi in una realtà di lavoro e organizzazione dei servizi a oggi veramente preoccupante e che purtroppo non risparmia neanche la Toscana. La popolazione è giustamente preoccupata, tra l'altro, dai mille problemi che affliggono il sistema dell'emergenza-urgenza, il caos dei Pronto Soccorso, le difficoltà che ogni giorno si incontrano a livello di assistenza territoriale. Le preoccupazioni dei medici oggi sono forse ancora maggiormente amplificate e, in una prospettiva più generale, anche la politica non può continuare a trascurare la situazione.

Sono molti gli spunti di riflessione che possono scaturire dalla lettura delle pagine seguenti. "Toscana Medica" raccoglierà le osservazioni che verranno avanzate in merito e le pubblicherà con l'idea di costruire un dialogo condiviso alla ricerca di soluzioni efficaci a problemi di concretezza estrema.

Documento dell'Ordine dei medici di Firenze sul riordino del sistema emergenza-urgenza toscano

L'organizzazione del sistema emergenza-urgenza attraverso il 118 deve garantire assistenza adeguata,

tempestiva e appropriata alle richieste di soccorso dei cittadini.

L'attuale modello organizzativo presenta probabilmente un alto tasso di medicalizzazione e alcune delle postazioni hanno un basso livello di attività, da qui la necessità di una proficua armonizzazione anche alla luce dell'evoluzione tecnologica in particolare sulle potenzialità che la telemedicina offre. La nuova organizzazione, che deve tenere conto delle norme contrattuali esistenti, deve passare attraverso percorsi assistenziali che si basino su un'adeguata integrazione territoriale sfruttando le tecnologie informatiche condivise, aggiornate e accessibili da tutto il personale e pertanto sono necessari protocolli e algoritmi medici, chiari e in continuo aggiornamento, che diventino lo strumento operativo degli infermieri sui mezzi di soccorso.

A sostegno di un maggior impiego di infermieri intervengono numerosi provvedimenti legislativi nazionali e regionali quali la legge 833/1978 (art.45), la legge 266/1991, la LRT 28/1993, la legge 42/1999, la LRT 22/2000 (art. 20) e l'accordo quadro regionale "Per la regolamentazione dei rapporti tra le ASL e le AOU e le Associazioni di Volontariato e della Croce Rossa Italiana per lo svolgimento dell'attività di trasporto sanitario".

In questo quadro operativo deve essere garantita dal personale la giusta tempistica d'intervento e trattamento; quindi, il nuovo indicatore

che dovrà essere inserito non dovrà più essere *tempo-chiamata*, ma *tempo-trattamento*.

È necessaria, infine, una valutazione successiva degli esiti in termini di mortalità e morbilità.

L'adeguamento delle auto medicalizzate dovrà prevedere una rete di collocazione delle stesse secondo linee suggerite dai tecnici (regionali/aziendali), e non dovrà essere in nessun modo negoziabile in quanto la garanzia dell'assistenza deve basarsi su scelte tecnico-scientifiche. Infine è auspicabile un'organizzazione con tre livelli di assistenza che definisca ruoli e compiti ben precisi. A questo fine si propone l'istituzione di un Osservatorio che vigili sull'andamento organizzativo e sull'efficacia e appropriatezza del sistema.

Pronto Soccorso

Il sistema emergenza-urgenza della Toscana versa in una situazione di grave criticità, soprattutto per la mancanza di specialisti e per l'impossibilità di ricoverare i pazienti per la mancanza dei posti letto.

Le ragioni, molteplici, nascono da lontano e riguardano anche l'organizzazione stessa del Pronto Soccorso e le condizioni di lavoro degli operatori. La crisi del Pronto Soccorso è solo la punta dell'iceberg di un problema che coinvolge soprattutto il territorio. Al Pronto Soccorso arrivano richieste motivate, immotivate, filtrate e non filtrate. Bisogna rafforzare l'assistenza territoriale e formare

percorsi elettivi che evitino l'arrivo in ospedale di patologie che non necessitano di accesso al DEA come: condizioni croniche facilmente gestibili al di fuori (criticità sociali e non sanitarie), patologie minori prive di connotati di urgenza, ricoveri che non necessitano di accesso al DEA, gestione del fine vita, ecc.

La collaborazione fra MMG, AFT, Pronto Soccorso e Ospedale deve diventare parte integrante del Sistema.

I MMG devono entrare a pieno titolo (fisicamente e telematicamente) nei Pronto Soccorso e nei reparti ospedalieri per seguire i propri pazienti; questa integrazione dovrà essere ovviamente bidirezionale.

In generale, alla base di tutte le opzioni, occorre che i sistemi gestionali comunichino reciprocamente o adottando un software unico, soluzione adottata da altre Regioni, oppure obbligare alla interoperabilità, salvaguardando così la peculiarità e la flessibilità dei sistemi dedicati a situazioni anche molto diverse.

Alla grave situazione contribuisce in maniera fondamentale lo scarso numero dei posti letto, frutto di politiche "sciagurate" che hanno portato l'Italia a essere uno dei paesi in Europa con meno posti letto per abitante.

In questo modo si potrà riportare il Pronto Soccorso alla sua missione reale con adeguato carico di lavoro per gli operatori.

Personale

È ampiamente dibattuto e ormai consolidato il fatto che mancano specialisti medici. I motivi di tale carenza sono molteplici (in primis una programmazione ministeriale inadeguata e comunque sbagliata).

Mancano specialisti, soprattutto gli specialisti dell'emergenza-urgenza, ed è ovvio che non si possono inventare dalla sera alla mattina. L'istituzione dei corsi di formazione (300h per il 118 – vedi delibera regionale –) è stato oggetto di molte discussioni e ha suscitato qualche perplessità e protesta da parte degli specialisti

che si sono formati frequentando il corso di MEU (ossia 5 anni di specializzazione).

Gli specialisti che ci sono se ne vanno perché pagati poco e costretti a lavorare in condizioni molto difficili e con orari insostenibili che non lasciano spazio alla "vita privata".

Gli incentivi economici provvisori che si prospettano sono necessari ma non sufficienti; quindi, per chi lavora in medicina di emergenza-urgenza ben venga la proposta di remunerazione in produttività aggiuntiva (100 €/h) ma, si dovranno contemporaneamente prevedere incentivi strutturati e definitivi, a pari debito orario. Cioè bisogna pagare di più chi lavora al PS. Nel frattempo, i concorsi per reclutare specialisti equipollenti in DEA devono essere fatti su base volontaria e su incentivazione, per tutto il resto esiste lo strumento contrattuale della mobilità d'urgenza, che offre flessibilità ma che necessariamente deve prevedere tempi limitati.

Anche sul piano normativo ci dovranno essere delle tutele che consentano tranquillità nello svolgimento del lavoro e prevedere tempi di lavoro definiti. Probabilmente anche la fruizione di ferie aggiuntive potrà essere incentivante.

Infine, gli incentivi economici proposti devono essere omologati e armonizzati fra personale dipendente e convenzionato.

Per quanto riguarda le Università e le reti formative bisogna rendere concreti e definitivi gli accordi che prevedono gli ospedali di formazione (che devono essere individuati in base a criteri oggettivi e a norma di legge). In tal modo l'Università può fare la formazione teorica, mentre gli ospedali possono fare la formazione professionale. L'assegnazione degli specializzandi nei reparti ospedalieri deve prevedere un periodo congruo di almeno un anno.

Continuità assistenziale (attività oraria del ruolo unico)

Il servizio di continuità assistenzia-

le rimane attivo su tutto il territorio regionale, con modalità organizzative che però garantiscano la qualità e la sicurezza delle cure, l'efficienza di erogazione e la semplificazione dell'accesso ai cittadini.

L'organizzazione territoriale toscana basata su AFT e MMG è un punto di partenza essenziale anche per capire la riforma della Continuità assistenziale, divenuta a tutti gli effetti con l'ACN 2016-2018 un aspetto del ruolo unico.

A questo scopo, l'attuale proposta regionale prevede l'utilizzazione di colleghi ad attività oraria come sostituti straordinari nella carenza di colleghi a scelta fiduciaria e come attuatori della continuità assistenziale, con revisione dell'orario di copertura notturna e con passaggio alla collaborazione diurna con i titolari del rapporto di fiducia.

Il servizio è invariato su tutto il territorio regionale per quanto riferito ai giorni di sabato e domenica.

Nell'ottica su esposta, per quanto riguarda le postazioni di continuità assistenziale, verrà effettuata una loro riorganizzazione in rapporto al territorio da coprire e in base al numero degli interventi in uscita. Il servizio verrà mantenuto h 24 in alcune sedi, scelte in base a criteri di numerosità di chiamate, oro-geografici del territorio o in base alla presenza di Case di Comunità principali, e in altre verrà rimodulato dalle ore 20 alle 24. Inoltre, saranno sperimentate postazioni di continuità assistenziale vicino ai Pronto Soccorso di determinati ospedali, scelti da un apposito gruppo di lavoro regionale istituito ad hoc, al fine di detendere la possibile pressione inappropriata in tali sedi in accordo e con modalità condivise con il direttore del DEU e della UO di Pronto soccorso coinvolto. Le modalità di accesso a tali postazioni e le relazioni con i PS vicini (in particolare le modalità di triage e/o pre-triage, nell'ottica di ricondurre gli accessi impropri al percorso corretto) saranno presidiate da protocolli predisposti dal gruppo di

lavoro e condivisi con tutti gli operatori coinvolti. La sperimentazione avrà la durata di 6 mesi prorogabili di altri 6 dopo valutazione del giudizio espresso dal gruppo di lavoro. A queste scadenze verrà predisposto a cura della Regione un report dell'attività che verrà condiviso con gli interessati e con le OO.SS. dell'area sanità e della medicina generale, al fine di verificare i risultati (l'obiettivo finale dovrebbe essere la riduzione del 30% degli accessi totali al PS, in quanto tale è verosimilmente la quota degli accessi impropri, che hanno un costo regionale – stimato in base ai criteri del PNE – di circa 77 milioni di euro) e con l'impegno – in caso di verifica positiva – di consolidare l'esperienza ed estenderla in altre sedi.

Sulla articolazione delle proposte regionali si può osservare:

1. l'evoluzione e l'implementazione dei sistemi di comunicazione tra le figure territoriali (ACN art 6, art. 29 comma 9) e verso gli ospedali, sono condizioni imprescindibili per il non fallimento degli obiettivi, compreso questo, non

solo regionali. Integrazione FSE e cartelle cliniche indispensabile e in tempo reale;

2. è necessaria la piena realizzazione delle potenzialità delle AFT, dotandole di strumenti, spazi, tempo e condizioni operative adeguate per permettere la reale attuazione dell'ACN in tutti gli aspetti;
3. modificazione contestualizzata e prudente della copertura oraria h 24-8, dato che il ruolo unico deve mantenere l'assistenza l'intero arco della giornata, 7 gg su 7. Monitorare andamento ed effetti: accessi in DEA, ricoveri, adeguatezza tempi chiamata, eventuale trattamento, distribuzione oraria, coordinazione col 118, adeguamenti protocolli con lo stesso (ACN art. 44 comma 3c);
4. collaborazione integrativa dei medici ad attività oraria verso i colleghi a c.d.f.

La Regione e le Aziende Sanitarie, in collaborazione e coinvolgendo oltre ai medici di medicina generale anche il personale ospedaliero, provvederanno alla formazione dei medici

di continuità assistenziale (non solo sul piano tecnico professionale, ma anche in merito al corretto utilizzo delle risorse e alle tematiche relative al rischio clinico) e all'emanazione di protocolli sanitari condivisi.

La Regione si impegna inoltre a far sì che le Aziende mettano in pratica quanto previsto dalla DGRT 1384 del 20 dicembre 2021 per quanto attiene le soluzioni organizzative ivi ipotizzate e relative alle criticità del Servizio di Emergenza/Urgenza che esulano dall'oggetto del presente accordo.

Il piano di riordino della continuità assistenziale dovrà essere deliberato da ogni Azienda USL e dovrà essere approvato dalla Conferenza dei Sindaci e dal Comitato Aziendale per la Medicina Generale, sentito il comitato di partecipazione aziendale e trasmesso alla Direzione Generale Diritto alla Salute. Ne verrà data opportuna comunicazione alle istituzioni e ai cittadini, attraverso gli URP e i siti aziendali e mediante campagne di comunicazione studiate ad hoc.

La pillola magica

di Antonio Panti

Anni fa il *New York Times* riportava una insolita notizia. Un'anziana signora era stata salvata a fatica da una gravissima emorragia gastrica. La signora assumeva ben diciassette farmaci diversi per le molteplici (e consuete) patologie dell'età avanzata, alcuni dei quali reciprocamente dannosi. I medici, all'atto delle dimissioni, le avevano dato un solo consiglio, quello di prendersi un bravo medico generale che la seguisse e decidesse come raccordare le prescrizioni degli specialisti, eliminando quelle superflue.

Da noi esiste una medicina di famiglia che, per quanto possa essere criticata, difende sufficientemente i pazienti da questa eccessiva e pervasiva medicalizzazione, diffusa in ogni paese ricco (quelli poveri hanno ben altri problemi!). I dati mostrano che la concomitante prescrizione di molti farmaci nella popolazione, specialmente anziana, favorisce le patologie iatrogene. Altresì questo comunissimo comportamento deriva dalla diffusa convinzione che a tutti i mali e a

qualunque sintomo si può rimediare con una pillola magica.

Non è nuova la preoccupazione per un eccesso di medicalizzazione ma i tentativi di frenarla finora proposti si sono scontrati e sono stati sconfitti dal prevalere dei falsi idoli del libero mercato che certamente funziona per alcune merci ma non per i farmaci, un bene prezioso che merita regole certe e di essere trattato come bene comune.

In questo numero della rivista un interessante articolo di Giustini Saffi offre preziosi consigli ai medici per dipanare queste complesse situazioni in cui la medicina finisce col soffrire di insuccessi nati da un preteso eccesso di successi. Quanti ricoveri iatrogeni potrebbero essere evitati. Eppure basterebbe controllare la stratificazione nel tempo delle decisioni cliniche assunte da differenti medici.

Qualcuno ha parlato di "imprecision medicine" per contrapporla a quella che colpisce puntualmente il bersaglio, vanto della clinica moderna.

Altri hanno notato che le linee guida ci dicono quando iniziare una terapia ma non quando interromperla. La "real life" lascia sempre sorprese e se è vero, come ci ricorda l'articolo citato, che assumere otto farmaci è comunque rischioso allora quanti anziani oggi correrebbero meno pericoli se si curassero "slow".

Una medicina sobria, giusta e appropriata, è sempre consigliabile e consente al medico di coniugare correttezza ed equità. Non è un risultato da poco.

Poi, nel mondo reale, vi sono le pressioni dell'industria chimica, quelle dei pazienti, le *fake news* dei *mass media*, l'influsso del "Dr. Google", la mancanza di tempo per parlare con i pazienti, insomma tutte le ragioni per cui è più facile concludere la visita con una prescrizione che con una spiegazione. Cultura della professione e organizzazione della sanità dovrebbero procedere di pari passo.

antonio.panti@tin.it

Hospice e cure palliative: un preoccupante *déjà-vu*?

di Eugenio Paci

Epidemiologo, coordinatore LILT Regione Toscana

Nel suo articolo "Assistenza sanitaria e sociale verso la fine del ciclo di vita: le politiche possono ridurre i costi e migliorare i risultati", Andrea Vannucci sottolinea quanto importante sia l'assistenza nella fase finale della vita per il suo significato umano oltre perché rappresenta uno dei principali costi dell'assistenza sanitaria che si concentrano proprio negli ultimi mesi di vita. In una società che invecchia il tema del come si muore è da molti anni al centro dell'attenzione, in particolare nei paesi del Nord Europa e dalla fine degli anni Novanta anche in studi italiani (diversi toscani) che hanno affrontato la questione di quanto la tecnologia medica abbia inciso nel cambiare la fase finale della vita. La valutazione a livello di popolazione dell'assistenza in cure palliative ha inciso sui costi diminuendo i ricoveri, ma questo processo si è rapidamente fermato. La recente, ben documentata, indagine dell'ARS-Regione Toscana sui servizi di cure palliative dimostra "come nella nostra regione il campo delle cure palliative continua a essere ristretto alla sola terminalità, e quasi mai è per quei pazienti che hanno la "sfortuna" di non avere un tumore. Anzi, i malati positivi per COVID-19 hanno avuto ancor meno accesso a queste cure". Dopo la pandemia COVID-19 i pazienti oncologici rappresentano ancora la grande maggioranza (circa l'80%) degli utilizzatori degli hospice e anche del sistema di cure palliative domiciliare (circa il 37% dei deceduti per tumore ne usufruisce). Nell'indicatore nazionale sulle cure palliative, che

è parte dei Livelli Essenziali di Assistenza, ancora oggi si utilizza come denominatore il numero dei pazienti oncologici nell'area e non quello delle persone che, affette da patologie croniche, arrivano a condizioni di terminalità e per le quali è prevista e riconosciuta per legge una assistenza nella fase finale della vita. Il dato sulla provenienza ospedaliera di questi pazienti, il 60% circa dei trasferiti negli hospice, riflette la storia delle cure palliative in Italia, che sono nate nel mondo dell'oncologia e che si sono prevalentemente avvalse di competenze specialistiche (medici rianimatori) e psico-oncologici di quelle realtà (esempio Istituti Tumori di Milano e Genova). Tentativi di estendere le cure palliative ad altre condizioni, per esempio le demenze, sono stati resi difficili proprio dal fatto che vi è una consuetudine di specialità medica che orienta i percorsi di assistenza e cura reali, e il mondo della neurologia, della geriatria o della medicina interna e generale sono rimasti estranei a questa svolta o talora hanno sviluppato altri tipi di risposte.

Una carenza evidente, come sottolinea il citato rapporto di ARS Toscana, è che i dati dell'assistenza da parte di associazioni di volontariato non contribuiscono a questo sistema informativo. Questo non permette di vedere molto altro che è presente nel territorio toscano e che è, anche qui, prevalentemente oncologico. Rinunciare a quelle informazioni, che pure alcune associazioni sarebbero state disponibili a fornire, fu un evidente esempio – di cui fui testi-

mone – di una visione solipsista da parte del servizio sanitario regionale che si riflette ancora oggi in una rappresentazione parziale dei percorsi di assistenza e cura nello stesso fascicolo sanitario elettronico che raccoglie dati solo da partner pubblici. Ha ragione Andrea Vannucci a confidare sull'importanza delle politiche di sanità e programmazione pubblica, anche per l'esistenza di un nesso importante tra assistenza alla fine della vita e risorse. Questo non può avvenire, secondo me, se non si fa riferimento all'esperienza programmatica su hospice e cure palliative che fu una delle principali azioni di inizio millennio.

Nel Rapporto per il Ministero della salute "Gli Hospice in Italia" del 2006, Furio Zucco, allora Presidente della Società Italiana Cure Palliative, vi era già la presa d'atto di un processo "impossibile" di programmazione dall'alto, ulteriormente reso tortuoso dall'allora nuovo titolo V che modificò il rapporto Stato-Regioni, dalla difficoltà di procedere non solo a uniformare gli standard ma la stessa formazione e qualificazione professionale su un tema da cui la medicina in larga parte si estraniava, a partire dall'università. La legge 15 marzo 2010, n. 38, "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore", fu un tentativo di far ripartire l'attenzione e la realizzazione nelle realtà regionali di un cambiamento disatteso in molte regioni e in altre possibile solo per la presenza delle associazioni di volontariato. La conclusione del rapporto di ARS-Regione Toscana conferma

che la situazione non si è modificata nel tempo e che la pandemia ha in qualche modo accentuato le già evidenti difficoltà: anche qui, è piovuto sul bagnato. L'importante allocazione di risorse (del 1999) per opere infrastrutturali come gli *hospice* non si è accompagnata a servizi adeguatamente finanziati, sempre rimasti sotto-organico, spesso con funzioni di assistenza possibili solo se integrate dai contributi del privato sociale. Gli standard nazionali, pur predisposti in ritardo, sono rimasti del tutto inapplicati e vuoti di significato; i modelli organizzativi sono tra i più variegati (come in Toscana si è verificato ed è ben descritto nel rapporto). In questa situazione, oggi, anche le associazioni di volontariato, così attive in Toscana, possono andare in crisi perché poco considerate e scollegate dal funzionamento del sistema pubblico. Un coinvolgimento del privato sociale che non viene

gestito – anzi talora solo tollerato se non ostacolato – in presenza di una debole struttura pubblica, mette a rischio lo sforzo di sussidiarietà che è sorretto dalla buona volontà di tanti cittadini e operatori.

Il sistema dell'assistenza nelle RSA, negli *hospice* e nello stesso domicilio ha vissuto con la pandemia una drammatica crisi, uno sconquasso in Italia, ma non solo, da cui a oggi non si vede come usciremo. Il rapporto tra assistenza a domicilio e strutture residenziali o per i fragili, l'interazione con gli ospedali, a partire dal pronto soccorso, e nel suo insieme con strutture specialistiche e le università, richiede un'ottica unitaria, attenta alla realtà locale e alle diseguaglianze di salute tra popolazioni. Uno sforzo di unità di visione e intervento che sembra irrealistico per l'attuale servizio pubblico, concentrato sulle proprie debolezze e incapace di riformarsi.

Il mondo che ha suscitato la rivoluzione delle cure palliative è stato soprattutto quello del volontariato e di chi aveva sensibilità per un cambiamento di paradigma nella medicina, ponendo al centro il processo del morire e il come si muore. La risposta, pur generosa, mise al centro la costruzione di infrastrutture (i nuovi *hospice*); pensare che il cambiamento culturale, professionale sarebbe di fatto seguito si è dimostrato fallace. Oggi, la riproposizione di un simile modello programmatico (le infrastrutture, qualche standard e poi si vedrà) per l'attuazione del nuovo PNRR che deve innovare il sistema sanitario nazionale e regionale può determinare un pericoloso *déjà vu*. È necessario uno spazio per una riflessione, che certamente deve iniziare dal rapporto tra *welfare* e assistenza e di cui l'assistenza alla fine della vita è componente essenziale.

paci.eugenio@gmail.com

Deprescrivere

di Saffi Ettore Giustini

Medico Generalista, Docente Corso Formazione Specifica Medicina Generale

L'appropriatezza prescrittiva deve considerare l'età del paziente e la sua complessità, assicurare la riduzione o eliminazione dell'uso di farmaci potenzialmente inappropriati e infine deprescrivere, farmaci dall'efficacia dubbia o nulla e dal profilo rischio-beneficio sfavorevole. La deprescrizione rappresenta un processo sistematico di identificazione e d'interruzione di farmaci in situazioni in cui, evidenti o potenziali effetti negativi ne superino i benefici presenti e/o potenziali, valutando gli obiettivi terapeutici, dell'aspettativa di vita, dei valori e delle preferenze del paziente. Il rischio di interazione tra farmaci cresce con il numero dei farmaci assunti ed aumenta anche la probabilità di sviluppare reazioni avverse, che necessitano di ospedalizzazione e che, nella maggior parte dei casi, sono evitabili. È opportuno dunque rivalutare periodicamente la terapia e domandarci:

- se ci sono duplicazioni;
- se è ancora presente l'indicazione per la quale il farmaco è stato prescritto originariamente;
- se sono stati valutati i rischi e i benefici del farmaco;
- se si può sospendere il farmaco che ha originato la reazione avversa;
- se si può adattare la posologia in rapporto alla funzionalità renale;

Nella pratica quotidiana, sembra/è più facile aggiungere un farmaco che toglierne uno. Ci troviamo a confrontarci con una pleora di linee guida specifiche per ciascuna patologia, spesso inapplicabili a pazienti anziani con multiple comorbidità, a eccessive aspettative di pazienti e familiari. Inoltre abbiamo limitate conoscenze di farmacologia e tossicologia geriatrica e la nostra attenzione è concentrata sulla condizione acuta, trascurando la rivalutazione dei farmaci già prescritti per patologie croniche e sovente reazioni avverse sono interpretate erroneamente come nuove malattie da trattare con ulteriori farmaci.

Parole chiave: patologie croniche, complessità, politerapia, interazioni fra farmaci

Nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni è indispensabile minimizzare i rischi conseguenti a prescrizioni farmacologiche inappropriate, tenendo conto sia dei principi di appropriatezza prescrittiva, sia dei numerosi *drivers* della polifarmacoterapia negli anziani.

Le evidenze scientifiche documentano infatti che questa è una priorità rilevante per ridurre il rischio clinico. Nell'arco di 5 anni un anziano su 4 viene ospedalizzato per problematiche conseguenti ai farmaci assunti, determinando oltre il 10% di tutti i ricoveri in questa popolazione, di cui il 30-55% potrebbe essere evitato (Kalisch

et al.). Inoltre, nella popolazione generale, tra i pazienti che assumono almeno 5 farmaci, un terzo sperimenta ogni anno una reazione avversa di cui oltre il 25% è evitabile. Ancora, sino al 18% dei decessi ospedalieri sono attribuibili in parte a Reazioni Avverse (ADR); infine, al 44% dei pazienti dimessi dall'ospedale viene prescritto almeno un farmaco non necessario. Seguendo i criteri di appropriatezza bisognerebbe prescrivere solo farmaci supportati da robuste prove di efficacia ed evitare di prescrivere quelli dall'efficacia dubbia o nulla, dal profilo rischi-benefici sfavorevole o

contrari alle preferenze del paziente. Tuttavia, le linee guida non forniscono raccomandazioni cliniche per decisioni complesse e difficili, quali la sospensione dei farmaci negli anziani con comorbidità o la prescrizione di nuove molecole.

Per tale ragione, Ian Scott et al. hanno formulato una guida *evidence-based* in 10 step alla *de-prescription*, intesa come un approccio pro-attivo alla sospensione dei farmaci nei soggetti anziani (Fig. 1).

Il medico di medicina generale deve accertarsi accuratamente di tutti i farmaci assunti dal paziente, incluse le

1. Accertare accuratamente tutti i farmaci attualmente assunti

- Riconciliare i trattamenti con il metodo del "sacchetto"

**2. Identificare i pazienti a rischio di ADR o con ADR in atto**

- Fattori di rischio:
 - ≥ 8 farmaci
 - Età > 75 anni
 - Farmaci a rischio elevato di ADR
- Valutare la tossicità attuale, pregressa e verosimilmente futura

**3. Valutare l'aspettativa di vita**

- Strumenti di prognosi clinica o calcolatori della durata di vita

4. Definire obiettivi assistenziali generali

- Considerare lo status attuale delle funzionalità e della qualità di vita in relazione all'aspettativa di vita stimata

**5. Verificare le indicazioni attuali per i trattamenti in uso**

- Effettuare la riconciliazione diagnosi-trattamento
- Confermare eventuali "etichette diagnostiche" con criteri diagnostici definiti
- Accertare, per ciascuna diagnosi confermata, l'appropriatezza del farmaco

**6. Determinare la reale necessità di farmaci preventivi per specifiche patologie**

- Valutare l'impatto clinico e il tempo necessario perché si manifestino gli effetti positivi del trattamento
- Confrontare questa stima con l'aspettativa di vita stimata

**7. Determinare le soglie assolute rischi-benefici dei singoli farmaci**

- Riconciliare le valutazioni di benefici e effetti avversi assoluti utilizzando strumenti predittivi (www.mdcalc.com)

**8. Rivalutare l'utilità relativa di ciascun farmaco**

- Classificare i farmaci in ordine decrescente in relazione all'utilità relativa basandosi su possibili benefici, effetti avversi, oneri di somministrazione e monitoraggio

**9. Identificare i farmaci da sospendere e ottenere il consenso del paziente**

- Riconciliare i farmaci candidati alla sospensione con le preferenze del paziente

**10. Progettare e implementare un piano di sospensione farmacologica e prevedere uno stretto monitoraggio**

→ Nei pazienti che presentano tutti e tre i fattori di rischio mirare a ridurre il numero di farmaci a 5 o meno.
→ Interrompere i farmaci per i quali esiste una ragionevole certezza di tossicità pregressa, presente o verosimilmente futura

→ Se l'aspettativa di vita è inferiore a 2 anni, il mantenimento delle funzionalità e della qualità della vita devono prevalere sul prolungamento della vita e l'obiettivo primario è quello di evitare complicanze

→ Interrompere farmaci prescritti per diagnosi errate o non completamente documentata o, in caso di diagnosi confermate, quelli non efficaci

→ Interrompere i farmaci preventivi la cui efficacia si manifesterà oltre l'aspettativa di vita stimata

→ Interrompere i farmaci il cui rischio assoluto di eventi avversi è superiore a quello dei benefici; in situazioni di sostanziale equilibrio, tenere in considerazione le preferenze del paziente

→ Sospendere i farmaci di bassa utilità

→ Sospendere i farmaci secondo le preferenze dei pazienti

Figura 1.

Criteria per determinare l'utilità di un farmaco e programmare la *de-prescription* (da Evidence ottobre 2013, volume 5, issue 10 - <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000062.pdf>).

medicines complementari e i farmaci non soggetti a obbligo di ricetta.

Limitate evidenze suggeriscono che il metodo del *brown paper bag* è il modo migliore per riconciliare i farmaci: il paziente, in occasione del consulto medico, deve portare in un sacchetto tutti i medicinali assunti.

I pazienti a rischio maggiore di ADR sono quelli a cui viene prescritto il numero più elevato di farmaci (82% di rischio per chi assume un numero di farmaci ≥ 7) o che assumono anti-trombotici, insulina, ipoglicemizzanti orali, farmaci cardiovascolari o per il sistema nervoso centrale, ad alto rischio di eventi avversi.

I medici devono identificare segni di pre-esistente tossicità farmacologica (cadute, confusione mentale, letargia), spesso impropriamente attribuiti all'età avanzata.

Stimare l'aspettativa di vita di un paziente è indispensabile per definire gli obiettivi terapeutici e il potenziale vantaggio a lungo termine di numerosi farmaci preventivi.

Per i pazienti con aspettativa di vita limitata (≤ 12 mesi) a causa di fragilità, demenza in fase avanzata, neoplasie metastatiche, insufficienze d'organo allo stadio finale dovrebbero essere definiti obiettivi assistenziali più conservativi, orientando le loro preferenze a ridurre l'impatto farmacologico.

In particolare, i pazienti con limitata aspettativa di vita difficilmente traggono vantaggio dai farmaci i cui benefici si manifestano dopo più di un anno, quali ad esempio la terapia con bifosfonati (per la prevenzione delle fratture da osteoporosi) o con statine (per la prevenzione di eventi cardiovascolari) (Cartabellotta 2013). Anche nel caso di farmaci prescritti per curare patologie attive, occorre sempre verificare le diagnosi perché negli anziani sintomi e segni possono manifestarsi in maniera insolita.

Di fronte a malattie diagnosticate erroneamente o non più attive, le corrispondenti terapie farmacologiche dovrebbero essere sospese.

Ad esempio, studi trasversali sugge-

risono che insufficienza cardiaca, morbo di Parkinson e depressione – patologie a elevata prevalenza negli anziani – sono spesso attribuite in assenza di oggettivi criteri diagnostici.

Anche in presenza di chiare indicazioni, recenti studi hanno messo in dubbio negli anziani la sicurezza dei regimi farmacologici aggressivi *tre-at-to-target* per malattie quali diabete e ipertensione.

Il rischio assoluto legato a una patologia deve essere riconciliato con quello delle ADR usando score validati, come ad esempio il CHADS2 per valutare il rischio di *stroke* tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e lo score HAS-BLED per valutare il rischio di emorragia maggiore da anticoagulanti.

Poche volte a fronte di una prescrizione vi è la consapevolezza di quante persone è necessario trattare con un farmaco perché una ne sia curata. *Nature* definisce "*Imprecision Medicine*" il fatto che 25 persone debbano assumere un IPP perché almeno una ne abbia vantaggio, oppure 20 una statina per evitare, tra di loro, un evento cardiovascolare.

Tra le persone si è fatta strada da molto tempo una medicalizzazione della vita quotidiana, che vede nel farmaco quasi un bene di consumo (pensiamo agli integratori), la risposta più veloce, semplice e diretta al disagio, un grande aiuto per essere sempre più efficienti e performanti.

A fronte di tutto ciò, dobbiamo ricordarci, come medici, che un paziente anziano che assume 6 o 7 farmaci è un esperimento in sé.

Una delle cause che porta a un alto numero di farmaci per paziente è il fenomeno della stratificazione nel tempo, ovvero la prescrizione di un farmaco dopo l'altro senza un momento per rispondere alla domanda: tutti questi farmaci sedimentatisi negli anni sono ancora utili?

Una statina a 80 anni, un inibitore di pompa protonica prescritto in ospedale per lo stress post-operatorio, sono rimasti in terapia per inerzia o

hanno ancora un valore terapeutico?

Un punto critico è il passaggio da un setting di cura all'altro, la possibilità di confrontarsi tra colleghi su come ottimizzare una politerapia, in modo che ciascun prescrittore possa rivalutare le proprie decisioni. Una prescrizione in acuto di un farmaco antiepilettico, di una benzodiazepina, di un inibitore di pompa protonica, di un FANS dovrebbe essere sempre sospesa quando il quadro clinico non ne richieda più l'assoluta necessità di somministrazione, spesso invece tali prescrizioni rimangono attive come un obbligo rituale.

I ricercatori di numerose organizzazioni, fra le quali il *Darmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice*, il *New England Healthcare Institute*, il *McKinsey* e il *Thomson Reuter*, stimano che il 30% circa della spesa sanitaria corrente sia non necessaria.

Secondo la *Cochrane Library* solo l'11% di oltre 3000 prestazioni che costituiscono la pratica clinica corrente, ha un'adeguata documentazione di efficacia.

Due terzi delle 9400 raccomandazioni rintracciabili su *UpToDate* sono poco consistenti sul piano scientifico e poco adatte a essere utilizzate in modo standardizzato e uniforme. Il 90% delle persone riferisce che nell'ultima settimana ha sofferto di vaghi disturbi e malesseri privi di base organica verso i quali la medicina è largamente impotente, ma che spesso sono motivo di terapie e/o esami diagnostici inutili.

E le Linee Guida? Le Linee Guida fino a oggi hanno solo indicato quando iniziare una terapia, ma non quando smetterla; sono fatte su una popolazione selezionata distante dalla "*real life*"; non tengono conto delle multimorbilità del paziente: le politerapie sono tutte le volte un "esperimento empirico" e vanno affrontate dal medico curante. Più di otto farmaci hanno sicuramente degli effetti negativi sul paziente.

drsaffigiustini@gmail.com

Green Theatre: azioni per la riduzione dell'impatto che la chirurgia ha sull'ambiente

di Tommaso Pupi¹, Francesca Gigola², Virginia Carletti³, Giorgia Libro⁴, Marco Pierini⁵, Gabriele Gentilini⁶, Marisa Santoli⁷, Sara Falsini⁸, Antonino Morabito⁹

¹ Medico, Provincia di Firenze; ² Specializzanda in Chirurgia Pediatrica, Provincia di Brescia; ³ Specializzanda in Chirurgia Pediatrica, Provincia di Siena; ⁴ Specializzanda in Chirurgia Pediatrica, Provincia di Enna; ⁵ Professore Ordinario, Provincia di Prato; ⁶ Dirigente, Provincia di Firenze; ⁷ Personale Tecnico Amministrativo, Provincia di Firenze; ⁸ Borsista di Ricerca, Provincia di Firenze; ⁹ Professore Ordinario, Provincia di Firenze

Le sale operatorie hanno un impatto ambientale significativo, gas anestetici, produzione rifiuti, composizione dei carrelli chirurgici e utilizzo di acqua nella disinfezione sono i principali responsabili. Su questi è possibile intervenire permettendo risparmio economico e riduzione dell'inquinamento. La sfida: rendere più consapevoli i professionisti della salute, generando un modello positivo che guidi il cambiamento.

Parole chiave: inquinamento, cambiamento climatico, chirurgia, sale operatorie, salute

Nel 2009 la *Lancet Climate Change Commission* ha definito il cambiamento climatico "la più grande minaccia del secolo per la salute globale". La salute umana e quella del pianeta sono minacciate da eventi estremi come siccità, alluvioni, tempeste e ondate di calore ma anche dall'effetto del cambiamento climatico sulla produzione e qualità del cibo, dell'aria e sugli ecosistemi, con maggiore impatto sulle fasce deboli della popolazione. Questo fenomeno non solo è responsabile di numerose patologie che aumentano la spesa sanitaria e rallentano lo sviluppo economico, ma, riducendo la biodiversità e la riserva d'acqua potabile, può pregiudicare la sopravvivenza della specie umana sul pianeta. Nel 2018 l'*Intergovernmental Panel on Climate Change* ha pubblicato un allarmante *report* che illustrava come, per limitare gli effetti peggiori dovuti al surriscaldamento globale, bisognasse ridur-

re drasticamente e tempestivamente le emissioni.

Paradossalmente, i sistemi sanitari sono fra i maggiori contribuenti al cambiamento climatico: se fossero uno Stato, sarebbero la quinta potenza più inquinante del pianeta. La sala operatoria, in particolare, genera le emissioni maggiori e, insieme alle sale parto, produce più della metà dei rifiuti dell'ospedale. Questo dato è ancora più preoccupante dato che si stima che la necessità globale di chirurgia aumenterà in maniera costante nei prossimi anni, sottolineando l'importanza di ridurre l'impatto ambientale. Alcuni Stati hanno già messo in atto azioni di miglioramento: nel Regno Unito, dove il sistema sanitario nazionale genera il 59% delle sue emissioni durante la produzione e il trasporto dei beni di consumo, è stato istituito un "Codice di condotta del fornitore" in cui, facendo leva sul proprio potere contrattuale, si dà importan-

za anche alla tutela dell'ambiente favorendo un acquisto sostenibile.

La buona notizia è che l'inquinamento può essere parzialmente evitato. La retorica secondo la quale la prevenzione rallenta lo sviluppo economico si è rivelata infondata: molte sono le vie percorribili per ridurre le emissioni del sistema sanitario in maniera efficiente. Per quanto riguarda la sala operatoria possiamo individuare principalmente quattro aspetti: anestesia, materiali di consumo, disinfezione delle mani e ottimizzazione dei carrelli chirurgici.

Per quanto concerne l'anestesia, sappiamo che ciascun gas anestetico (la maggior parte dei quali sono gas-serra) dopo l'uso viene rilasciato in atmosfera e contribuisce al riscaldamento globale. La potenza di ciascun gas-serra dipende dalla sua vita in atmosfera e dalla sua capacità di trattenere calore. Per questo motivo è importante selezionare gli

anestetici sulla base dell'intervento, ottimizzandone l'utilizzo mediante l'impiego di circuiti respiratori chiusi associati a bassi flussi; limitare ai casi strettamente necessari l'uso di protossido di azoto e desflurano e dotare le sale di sistemi di *scavenging*. L'anestesia intravenosa totale ha un impatto ambientale drasticamente minore rispetto a qualsiasi gas anestetico ed è dunque, quando possibile, da preferirsi. Anche in questo ambito possiamo attuare degli accorgimenti per ridurre al minimo gli sprechi: vari studi, in particolare sul Propofol, hanno mostrato come i medicinali preparati per le evenienze non vengano utilizzati nella metà dei casi e suggeriscono, per ridurre lo spreco, l'uso di siringhe pre-riempite.

I materiali di consumo sono la seconda fonte più importante nella generazione di gas serra in sala operatoria. Il bisogno di sterilità della chirurgia ha favorito l'usa e getta, nonostante generi un enorme quantitativo di spazzatura. Di questa però, circa l'80% è approssimabile ai rifiuti domestici e pertanto è potenzialmente riciclabile; la restante parte, i rifiuti clinici, viene generalmente incenerita causando un elevato impatto ambientale. Purtroppo, un'altissima percentuale dei rifiuti generici viene comunque classificata come clinica, portando ad un inutile aumento di spesa e inquinamento. Anche se i rifiuti non possono essere ridotti a zero, possiamo diminuirne significativamente il volume e l'impatto ambientale. Una valida alternativa è rappresentata dai materiali di consumo riutilizzabili che hanno sì bisogno di essere sterilizzati dopo l'uso, ma si sono dimostrati ottimi per quanto riguarda efficacia, prezzo e riduzione dei rifiuti. Una terza opzione, largamente utilizzata, sono gli strumenti riprocessati. Riprocessare significa sterilizzare, tracciare e re-imballare oggetti monouso. Questo processo è ripetibile un numero limitato di volte, ma costa la

metà rispetto a un usa e getta nuovo, dimostrando la stessa efficacia e garantendo un risparmio di quasi il 10% delle emissioni. Qualora non sia possibile ridurre al minimo la produzione di rifiuti, va ricordato che riciclare è 50 volte meno impattante che incenerire, ed è quindi fondamentale un'attenta divisione dei rifiuti da parte del personale che dovrebbe essere perciò istruito e motivato.

Per la disinfezione delle mani, la chirurgia utilizza moltissima acqua. I tradizionali metodi di lavaggio delle mani preoperatorio, mediante clorexidina e iodopovidone, prevedono una durata di 2-6 minuti per lavaggio, con l'eventualità che i rubinetti siano lasciati aperti anche dopo l'uso. Si stima che il consumo di acqua per un lavaggio standard di 3 minuti sia di 18,5 litri. Un primo passo per tagliare gli sprechi potrebbe essere dotare i lavandini di fotocellule o attivazione a pedale. La disinfezione con soluzioni idroalcoliche (*Waterless Hand Rub*), invece, garantisce un'efficacia comparabile ai metodi tradizionali; non ha bisogno di acqua e ha una durata di applicazione significativamente minore. Oltre a ridurre il consumo idrico, diminuisce i costi e non genera rifiuti. Purtroppo, essendo una metodica relativamente nuova, nonostante ne sia stata provata l'efficacia, non gode di un largo utilizzo all'interno delle sale operatorie della Toscana.

Ottimizzare i carrelli chirurgici è ampiamente vantaggioso. Dopo ogni procedura chirurgica, ciascun oggetto nel carrello deve essere sterilizzato per evitare rischi di contaminazione. Il costo varia da struttura a struttura, e dipende dal tipo di strumento: quelli che non sono resistenti al calore possono richiedere tecniche più dispendiose. Numerosi studi, condotti in varie branche della chirurgia, hanno dimostrato come più del 50% dei dispositivi nei carrelli non venga utilizzato durante gli interventi di routine. Rimuoven-

do tali oggetti, si risparmierebbero migliaia di euro per singolo carrello, senza intaccare la qualità delle cure. Inoltre, si potrebbero ridurre i tempi di preparazione della sala e di conteggio dei ferri, diminuire gli errori e limitare la spesa per gli strumenti potenzialmente danneggiati dai processi di sterilizzazione. Nella chirurgia "green", i dispositivi che potrebbero, talvolta, rendersi necessari alla procedura, vengono comunque introdotti in sala, ma aperti solo all'occorrenza.

Per comprendere il livello di consapevolezza riguardo l'impatto ambientale delle sale operatorie presso l'Ospedale Pediatrico Meyer è stato distribuito un questionario tra gli infermieri e le infermiere del blocco operatorio. Tale questionario prevede 25 domande concentrate sui quattro aspetti già esposti: il ruolo dell'anestesia sul cambiamento climatico, il lavaggio delle mani, il numero di strumenti chirurgici in eccesso nei carrelli e la preferenza tra dispositivi monouso o riutilizzabili. Il 65,7% dello staff ha risposto al questionario e soltanto il 4,5% dei partecipanti non era a conoscenza degli effetti delle sale operatorie sul cambiamento climatico, mostrando quindi un alto grado di consapevolezza. La maggior parte dei partecipanti ha identificato correttamente illuminazione, riscaldamento e sistemi di condizionamento come le principali fonti di inquinamento legate alla sala operatoria. Purtroppo, nessuno dei partecipanti ha mostrato una preferenza per l'utilizzo di soluzioni idroalcoliche per il lavaggio delle mani, erroneamente considerate meno efficaci del lavaggio con acqua. Il 65% dei partecipanti ha confermato la presenza di strumenti in eccesso nei carrelli chirurgici e il 78% sarebbe favorevole a una riduzione del contenuto degli stessi. Per quanto riguarda l'utilizzo di strumenti monouso rispetto a riutilizzabili non sono state riscontrate particolari preferenze. Questi risultati sono incoraggian-

ti per l'elevata consapevolezza riscontrata nel personale sanitario ma mostrano anche diversi punti di possibile miglioramento.

La sfida più importante rimane rendere più coinvolti i professionisti

della salute, così che da loro possa partire un cambiamento radicato e radicale. C'è bisogno, in sala, di un modello positivo, che guidi con l'esempio e motivi i componenti dell'équipe. Questo può portare

l'ambiente di lavoro a essere consapevolmente sostenibile, con grandi benefici anche in termini di risparmio economico e funzionalità della sala.

pupi.tommaso@libero.it

L'endometriosi ai tempi dei social

di *Valentina-Violante Pontello*

Medica chirurga, Specialista in Ginecologia e Ostetricia, Diploma in Advanced Obstetric Ultrasound del Royal College of Obstetricians and Gynecologists e Diploma in Fetal Medicine della Fetal Medicine Foundation, Master in Medicina Naturale a indirizzo Fitoterapia, Counsellor centrata sulla persona, Consulente in Sessualità tipica e atipica

L'endometriosi è una patologia infiammatoria cronica e colpisce almeno il 15% delle donne. Il ritardo diagnostico medio è di 8 anni. Questo fa sì che le persone cerchino informazioni sul loro dolore sui social, che sono per loro una delle prime fonti di informazione sanitaria, soprattutto quando il medico dà risposte non soddisfacenti. Vediamo in pochi punti chiave le cose da sapere per il ginecologo, il pediatra e il medico di base.

Parole chiave: endometriosi, vulvodinia, fibromialgia, malattia invisibile, ritardo diagnostico

L'endometriosi è una malattia infiammatoria cronica, caratterizzata dalla presenza di tessuto simil-endometriale in sede anomala: il miometrio (adenomiosi, considerata una condizione a sé stante), il peritoneo pelvico (noduli e aderenze), le ovaie (cisti ovariche dette endometriomi), e l'endometriosi infiltrante profonda, che può colpire diversi organi e apparati.

Questa patologia colpisce almeno il 15% delle persone AFAB (= assegnate alla nascita al sesso femminile) e può essere causa di infertilità (30-40% dei casi) e di dolore pelvico cronico. Parlerò genericamente di "donne" anche se non tutte le persone AFAB si riconoscono nel genere femminile e non tutte le donne sono persone assegnate alla nascita al sesso femminile. Il sintomo principale dell'endometriosi è il dolore mestruale, che inizia fin dall'adolescenza ed è ingravescente nel tempo. È un dolore intenso, poco responsivo ai comuni antidolorifici e che impatta negativamente sulle attività quotidiane, essendo causa di assenteismo scolastico e lavorativo. Il ritardo diagnostico medio è di circa 8 anni. Se lasciata non trattata, la malattia

può evolvere ed essere causa di: dispareunia, dolore pelvico cronico, dolore intestinale, dolore urinario, e si possono associare altre condizioni dolorose locali o generalizzate, come vulvodinia, fibromialgia, emicrania, dolore sciatico. Non si tratta quindi solo di fare una diagnosi differenziale, ma di prendere in carico la persona con un approccio multidisciplinare.

L'endometriosi, come la vulvodinia e la fibromialgia, fa parte delle malattie invisibili, che presentano scarsa obiettività clinica e la cui diagnosi si affida principalmente all'ascolto della paziente. Il dolore è un'esperienza soggettiva e come tale deve essere considerato valido. La scala VAS (*Visual Analogical Scale*) è il modo più semplice e rapido per quantificare il dolore da 0 (nessun dolore) a 10 (massimo dolore). Le domande da fare includono: dolore mestruale, dolore al rapporto, dolore intestinale, dolore alla minzione. È un dolore episodico o cronico? La paziente come lo descrive in senso metaforico (un mattone, una pugnalata, degli spilli, ecc.)? Nel gennaio 2022 il prof. Charles Chapron e il suo gruppo pubblicano uno studio riguardo alla

possibilità di fare una diagnosi di endometriosi accurata all'80-90% solo in base all'anamnesi, con un sistema a punteggio, che include la scala VAS. Questo ci dice che il dolore della paziente è scientificamente valido. Le metodiche di imaging (ecografia pelvica e risonanza magnetica) servono per la mappatura delle lesioni, ma possono essere negative anche in casi conclamati.

Il ritardo diagnostico obbliga la persona a un pellegrinaggio tra specialisti, da cui sente affermazioni molto discutibili "il dolore è nella tua testa", "sei tesa, prova a rilassarti", "cambia fidanzato". È chiaro che quando dal medico si ha una risposta non esauritiva si finisce per cercare informazioni sul web. Negli ultimi anni l'informazione sanitaria si è spostata dal *Dottor Google* ai social: i gruppi Facebook e soprattutto Instagram, dove vari *influencer* (alcuni dei quali sono professionisti sanitari) divulgano informazioni sanitarie come singoli o come parte di associazioni. Tra questi ricordo Associazione Progetto Endometriosi, La voce di una è la voce di tutte, Endocare Firenze. È importante conoscere questo fenomeno, perché la paziente arriva da noi già

con un bagaglio di conoscenze e aspettative su quello che diremo. Diverse realtà associative si aggiornano costantemente anche sui mezzi scientifici tradizionali, per questo non possiamo trovarci impreparati, anzi ciò deve diventare uno stimolo a stare al passo. Ma non vuol dire che tutte le informazioni siano corrette, perché essendo l'endometriosi una patologia molto complessa, la categorizzazione già di per sé genera imprecisione.

Alcuni studi riportano che almeno il 50% delle persone affette da endometriosi prova sfiducia e rabbia verso la classe medica. È probabile che abbiano già consultato uno o più specialisti con risposte inadeguate. Il nostro compito è dare informazioni esaustive e aiutarle a fidarsi e ad avere speranza. La speranza di poter stare meglio e di poter avere una vita sociale, lavorativa, scolastica, sessuale normale, come è loro diritto.

Ricordo alcuni concetti chiave:

- l'endometriosi non è endometrio maturo, ma è tessuto simile istologicamente all'endometrio, che esibisce un comportamento completamente diverso, in merito ad esempio alla produzione di citochine infiammatorie e alla mancata propensione all'apoptosi. Inoltre in alcuni casi ha la capacità di metastatizzare per via linfatica ed ematica;
- l'endometriosi è una malattia infiammatoria cronica, non si guarisce, ma si può stare meglio. La terapia ormonale ha uno scopo sintomatico e non in tutti i casi riesce a tenere sotto controllo la malattia;
- l'origine dell'endometriosi a oggi rimane un mistero. Non è dimostrata la sua provenienza da un endometrio uterino maturo, ma è probabile l'origine da una cellula staminale, che subisce modificazioni epigenetiche per fattori ambientali, per poi sfuggire al sistema immunitario in persone predisposte geneticamente. Non è una malattia esclusiva dell'età fertile. Casi

di endometriosi sono segnalati prima del menarca e l'endometriosi può continuare a dare problemi in postmenopausa. Possono essere affette donne con sindrome di Rokitansky (aplasia mulleriana) e sono stati segnalati rarissimi casi in uomini con carcinoma prostatico. Stiamo quindi abbandonando l'idea dell'endometriosi come malattia "uterocentrica", per considerarla una malattia sistemica e multiorgano. Ne deriva che l'isterectomia può non essere una soluzione definitiva, soprattutto quando la situazione si è cronicizzata e si sommano più comorbidità;

- non tutte le donne desiderano una fertilità futura. La gravidanza non è curativa e non deve essere consigliata come rimedio. L'endometriosi può dare problemi anche in gravidanza ed è associata a diverse complicanze ostetriche (aborto, parto pretermine, gestosi);
- le metodiche di *imaging* (ecografia transvaginale e risonanza magnetica) possono essere negative anche in mani esperte. La malattia può sfuggire anche alla diagnosi istologica, soprattutto quando c'è fibrosi. È una malattia invisibile, si fa la diagnosi con le orecchie, ascoltando la donna;
- il CA125 esce definitivamente dalla diagnostica dell'endometriosi, perché è noto da tempo che ha una bassissima sensibilità (20-30%). Non prescriviamo esami inutili (con costi per la collettività);
- Endotest®, test salivare per l'endometriosi, è stato annunciato a febbraio in Francia e uscirà presto in alcuni paesi europei. Si basa sull'amplificazione *Next Generation Sequencing* di un gruppo di 100 microRNA salivari, connessi con l'espressione genetica delle citochine infiammatorie. Nello studio preliminare su 200 donne risulta accurato al 97% con specificità del 100%. Impiega lo stesso apparecchio del Test Prenatale Non Invasivo, i costi saranno in linea con questo esame. Per farlo non servirà

né un medico né un infermiere, essendo un prelievo salivare, che a temperatura ambiente verrà inviato al laboratorio;

- non è dimostrato che una diagnosi precoce alteri la storia naturale di questa malattia, ma è inaccettabile il ritardo diagnostico. Nel sospetto di endometriosi, nessun test può escludere con certezza questa ipotesi, se non l'intervento chirurgico, destinato ai casi non responsivi alla terapia medica ormonale;
- è fondamentale che anche i pediatri e i medici di base siano preparati su questa patologia e forniscano un supporto per la gestione della terapia antalgica. Questa malattia può essere una causa di invalidità lavorativa, essendo riconosciuta anche nei punteggi INPS. È riconosciuta l'esenzione 063, che però copre una minima parte delle spese per le persone con stadio III/IV certificato (due visite ginecologiche e due ecografie pelviche transvaginali/transrettali l'anno, ecografia dell'addome, clisma opaco). Sono escluse le terapie farmacologiche e le numerose prestazioni mediche di cui possono avere bisogno queste persone per consultare uno o più specialisti (gastroenterologo, nutrizionista, allergologo, reumatologo, ecc.) viste le numerose comorbidità;
- il dolore pelvico può generare contratture, che a loro volta sono ulteriore causa di dolore. Possono coesistere con una discreta frequenza vulvodinia e ipertono del pavimento pelvico. Può essere opportuno nel caso di dispareunia inviare a una consulenza con fisioterapista del pavimento pelvico. Si parla moltissimo di questo nei *social*, anche chi non ha partorito può aver bisogno di fare questa valutazione, che esula da una normale visita ginecologica. Altre indicazioni oltre alla dispareunia e alla vulvodinia sono: disturbi dell'orgasmo e della lubrificazione, cistiti postcoitali o abatteriche; vaginismo, ipertono del pavimento

pelvico nel comparto anteriore o posteriore (emorroidi, ragadi, ecc.);

- la prima visita ginecologica è consigliata a tutte le ragazze tra i 13 e i 15 anni (secondo l'*American College*) ed è un'occasione per

parlare di mestruazioni e di dolore. Il dolore mestruale non è normale, ritenerlo tale è la principale causa di ritardo diagnostico. Fare una diagnosi a una giovanissima le può risparmiare un calvario di

oltre 10 anni ed è vantaggioso anche per il SSN avere meno persone che si sottopongono a uno o più interventi chirurgici.

valepontello@gmail.com

Valutazione dell'impatto di nuove strategie per promuovere l'adesione allo *screening* del cancro al colon-retto

di Elisa Betti¹, Chiara Campanino², Francesca Battisti³, Beatrice Mallardi⁴, Paola Mantellini⁵

¹ Borsista a Firenze presso ISPRO in vari progetti; ² dietista, borsista presso SC Screening e prevenzione secondaria, ISPRO Firenze;

³ Medico, SC Screening e prevenzione secondaria, ISPRO Firenze; ⁴ Medico, SC Screening e prevenzione secondaria, ISPRO Firenze;

⁵ Medico, SC Screening e prevenzione secondaria, ISPRO Firenze responsabile scientifico del progetto

ISPRO è capofila dello studio randomizzato multicentrico *BESTcc-Valutazione dell'impatto di nuove strategie per promuovere l'adesione allo screening del cancro al colon-retto*, finanziato dalla Regione Toscana (Bando Ricerca Salute 2018). L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia di nuove strategie per migliorare la partecipazione allo *screening* del tumore del colon-retto in utenti non rispondenti.

Parole chiave: *screening* del tumore al colon-retto, economia comportamentale, rettosigmoidoscopia, colonscopia virtuale, adesione allo *screening* colorettaie

Introduzione

Il tumore del colon-retto è una delle maggiori cause di mortalità da tumore in tutto il mondo, il terzo tumore per incidenza negli uomini e il secondo nelle donne. Nonostante questo, numerosi studi hanno dimostrato che questo tumore si può prevenire efficacemente grazie allo *screening* e alla diagnosi precoce della malattia. Per questo nel 2012 la Commissione Europea ha stilato delle linee guida sull'implementazione dello *screening* colorettaie di popolazione. Tali linee guida suggeriscono l'utilizzo di programmi organizzati di *screening* attraverso il test del sangue occulto nelle feci o la rettosigmoidoscopia flessibile.

In Italia nel 2001 lo *screening* colorettaie di popolazione è stato inserito all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ma l'organizzazione rimane comunque a livello regionale. In Toscana il programma di *scree-*

ning offre alla popolazione maschile e femminile residente di età compresa tra i 50 e i 70 anni la possibilità di effettuare il test per la ricerca del sangue occulto fecale di tipo immuno-chimico (FIT). In presenza di un test positivo, l'utente è invitato a fare un esame di approfondimento, ovvero una colonscopia.

Nonostante l'efficacia dello *screening* sia stata dimostrata in molti studi, la partecipazione rimane spesso al di sotto di una soglia desiderabile. In Italia la partecipazione allo *screening* per il tumore del colon-retto in alcune regioni è ancora sotto la soglia accettabile di adesione del 45% stabilita dal Gruppo Italiano per lo *Screening* del Colon Retto, GISCoR. In Toscana l'adesione nel 2019, anno pre-pandemico, era appena oltre la soglia desiderabile (46,9%), con un valore minimo del 30% a Lucca, fino a raggiungere il 51,7% a Empoli.

Poiché lo *screening* risulta più effi-

cace in termini di riduzione di mortalità e costi se caratterizzato da alti tassi di partecipazione, molti studi si concentrano sul testare nuove strategie per migliorare l'adesione della popolazione. Alcune di queste pongono l'attenzione da una parte sull'utilizzo della lettera di invito allo *screening*, e dall'altra sulla proposta di test alternativi.

La lettera di invito allo *screening* è considerata particolarmente rilevante per l'aumento della partecipazione. Per questo, recentemente si sta studiando la possibilità di migliorare le lettere di invito utilizzando le strategie di economia comportamentale. L'economia comportamentale si basa sull'osservazione del comportamento delle persone rispetto alle loro strategie di scelta. Gli individui infatti non si comportano sempre razionalmente poiché il loro processo decisionale è influenzato sia dalle modalità di presentazione del

problema da risolvere, sia dal vissuto, dalle attitudini e dalle conoscenze del singolo. In sanità l'impiego dei principi dell'economia comportamentale ha l'obiettivo di supportare gli utenti e i pazienti nell'operare, sulla base delle conoscenze fornite e in funzione delle proprie attitudini di salute, le scelte più adeguate.

Numerosi studi si sono focalizzati sulle motivazioni individuali alla base della scarsa partecipazione degli utenti. Nel 2013 nell'ambito di uno studio finanziato dall'Istituto Toscano Tumori, l'Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO) ha somministrato un questionario agli utenti non rispondenti all'invito allo *screening* per indagare i fattori individuali e ambientali che incidono sulla non partecipazione al programma di *screening* del tumore al colon-retto. Tale studio evidenzia che una percentuale significativa di utenti (23%) avrebbe preferito eseguire subito un esame più approfondito, come la colonscopia, anziché sottoporsi al FIT test ogni 2 anni. Negli anni sono stati studiati come test di *screening* anche alcuni esami strumentali tra cui la rettosigmoidoscopia e la colonografia TC o colonscopia virtuale. La rettosigmoidoscopia è un esame che ha il vantaggio di ridurre sia l'incidenza che la mortalità per il cancro al colon-retto anche se effettuata una sola volta nella vita. La colonscopia virtuale invece, è un esame radiologico del colonretto

che si caratterizza per essere meno invasivo della colonscopia ottica. A oggi, non ci sono dati disponibili sul tasso di partecipazione a rettosigmoidoscopia o colonscopia virtuale offerte ai non rispondenti al test per la ricerca del sangue occulto fecale. Al fine di incrementare la partecipazione allo *screening* del tumore al colon-retto, ISPRO ha sviluppato il progetto *Valutazione dell'impatto di nuove strategie per promuovere l'adesione allo screening del cancro al colon-retto* in collaborazione con Azienda USL Toscana Centro, Azienda USL Toscana Sud-Est, Azienda USL Toscana Nord-Ovest e Istituto di Linguistica Computazionale A. Zampolli che afferisce al Dipartimento Scienze Umane e Sociali, Patrimonio Culturale del Consiglio Nazionale delle Ricerche. Lo studio si pone come obiettivo quello di valutare se l'utilizzo di strategie di economia comportamentale e la proposta di diversi tipi di test di *screening*, possano aumentare l'adesione allo *screening* coloretale. Si tratta di uno studio randomizzato preceduto da un'analisi qualitativa che prevede la conduzione di alcune interviste e una valutazione linguistica, utili alla costruzione della lettera di invito.

Interviste

Le Aziende USL Sud-Est e Nord-Ovest hanno selezionato alcuni utenti tra i 54-69/70 anni invitati allo *screening* per almeno due round consecutivi e

mai rispondenti. Coloro che hanno dato il consenso alla partecipazione sono stati contattati telefonicamente per valutare delle lettere di invito nelle quali sono state inserite delle frasi che si basano sulle strategie di economia comportamentale. Questi messaggi si basano sui concetti di *feedback normativo* e della *minority norm*. Il principio del *feedback normativo* si basa sul fatto che gli individui che non hanno mai partecipato potrebbero non essere consapevoli dell'importanza dello *screening*. Dare un *feedback* sulla loro mancata partecipazione può non solo suggerire loro che lo *screening* è importante, ma anche che le loro decisioni hanno delle conseguenze. Invece, il principio della *minority norm* si basa sull'ipotesi che comunicare all'utente che la maggior parte delle persone intorno a lui partecipa allo *screening* possa spingerlo ad aderire all'invito, poiché le persone utilizzano la percezione del comportamento dei loro pari come standard con cui confrontare le proprie intenzioni di scelta.

Valutazione linguistica

L'Istituto di linguistica computazionale A. Zampolli si occuperà di analizzare il lessico delle varie lettere utilizzate nello studio per individuare se esistono elementi di complessità linguistica. L'analisi verrà condotta con READ-IT, uno strumento di valutazione della leggibilità basa-

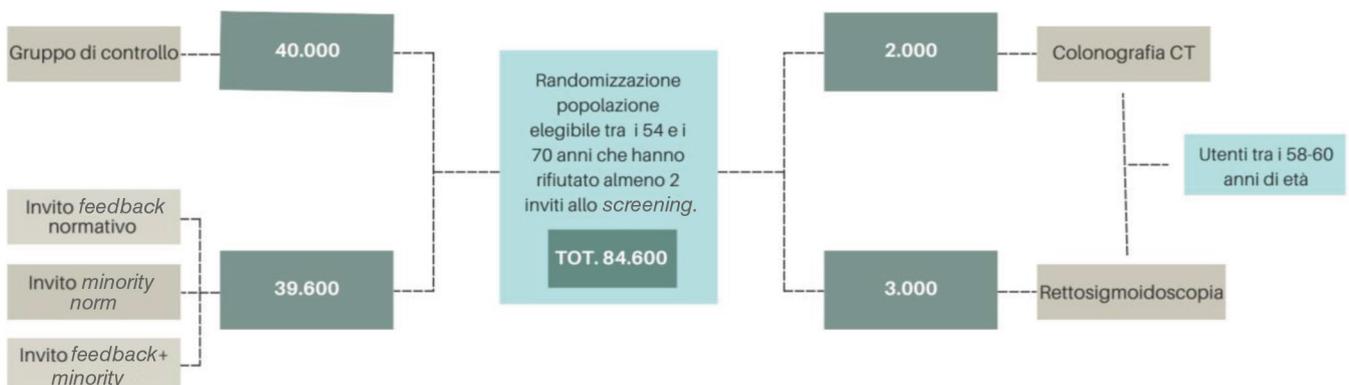


Figura 1. Schema del progetto BESTcc.

to su tecniche avanzate di *Natural Language Processing* e algoritmi di *machine learning*. In questa fase READ-IT verrà specializzato inserendo nel suo vocabolario termini medici di base. L'identificazione automatica del vocabolario e delle strutture sintattiche potrebbe supportare in futuro i responsabili dello *screening* a riscrivere le lettere d'invito rendendole linguisticamente più comprensibili per gli utenti.

I risultati di questa fase saranno confrontati con gli esiti di un questionario che verrà sottoposto mediante invio per posta a utenti già invitati allo *screening* nel 2021 e agli utenti positivi alla ricerca del sangue occulto fecale che si presenteranno a ISPRO per effettuare una colonscopia di approfondimento. Coloro che accetteranno di compilare il questionario valuteranno la complessità lessicale di estratti di testo delle lettere di in-

vito. Il questionario sarà compilabile *online* in modo totalmente anonimo.

Studio randomizzato

I centri partecipanti allo studio selezioneranno persone tra i 54-69/70 anni invitate allo *screening* per almeno due *round* consecutivi e mai rispondenti. Il campione verrà randomizzato in 6 bracci di diversa numerosità. Complessivamente verranno arruolati 84.600 soggetti, di cui:

- *gruppo di controllo*: 40.000 soggetti riceveranno la lettera standard di invito a effettuare il test di ricerca del sangue occulto fecale;
- *gruppi attivi economia comportamentale*: 39.600 utenti verranno suddivisi in 3 sottogruppi a ciascuno dei quali verrà inviata una diversa lettera di invito redatta secondo i principi dell'economia comportamentale (*minority norm*,

feedback normativo e una combinazione dei due);

- *gruppi attivi esami alternativi*: 5.000 soggetti tra i 58-60 anni verranno suddivisi in due ulteriori gruppi e riceveranno un invito a eseguire uno dei due esami alternativi al test per la ricerca del sangue occulto fecale, ovvero la rettosigmoidoscopia o colonscopia virtuale. L'adesione sarà misurata come la proporzione di persone che aderiranno entro 90 giorni dall'invito della lettera di sollecito.

Contribuiscono a questo progetto i colleghi Patrizia Falini e Giuseppe Gorini di ISPRO, Alessandro Cosimi della ASL Sud Est, Rosalba Guadagno della ASL Toscana Centro, Daniela Giorgi della ASL Nord Ovest, Giulia Venturi, Andrea Amelio Ravelli di ILC-CNR (Pisa).

e.betti@ispro.toscana.it

Saremo pronti?

di *Andrea Vannucci*

Professore a contratto di Programmazione, Organizzazione e Gestione delle aziende sanitarie, Università di Siena

Il 28 ottobre, il ministro della Salute, Orazio Schillaci, ha emanato il primo comunicato ufficiale dal giorno del suo insediamento. Inizia così: «A sei mesi dalla sospensione dello stato d'emergenza e in considerazione dell'andamento del contagio da COVID-19, si ritiene opportuno avviare un progressivo ritorno alla normalità nelle attività e nei comportamenti». Tra i primi provvedimenti del nuovo governo nei confronti della pandemia, molti hanno criticato la riammissione in servizio dei medici sospesi non vaccinati, molti meno la sospensione della comunicazione quotidiana dei dati, segno concreto, per i cittadini, della fine dell'emergenza. Il problema, che speriamo non diventi un *modus operandi* del nuovo governo, ha una conseguenza ben più grave: non fornire più i numeri giornalieri ai *data journalist* e ai ricercatori di tutto il mondo, che su questi dati costruiscono modelli, proiezioni, aggiornamenti ben pesanti in tempo reale. Se il flusso dei dati non tornerà libero, la gestione della pandemia potrebbe risentirne e la fiducia nelle istituzioni ancora di più. Le decisioni e le azioni successive del governo nei giorni sono state perlomeno contraddittorie, ma la popolazione generale non è sembrata molto attenta, prevalendo il desiderio del ritorno alla normalità.

Bene, ma qual è questa normalità? Prima di tutto sarebbe quella di affermare pubblicamente che siamo in una situazione di endemia e che viviamo in un'epoca in cui nuove pandemie e rinnovate minacce di malattie trasmissibili non solo sono possibili ma anche probabili. E che tutto ciò è aggravato dalla crescita del fenomeno della resistenza degli

agenti patogeni agli antimicrobici. La *preparedness* nelle emergenze infettive di sanità pubblica comprende tutte le attività volte a minimizzare i rischi posti dalle malattie infettive e a mitigare il loro impatto durante una emergenza di sanità pubblica, a prescindere dalla entità dell'evento (locale, regionale, nazionale, internazionale). Durante una emergenza infettiva di sanità pubblica sono richieste capacità di pianificazione, coordinamento, diagnosi tempestiva, valutazione, indagine, risposta e comunicazione. L'OMS definisce la *readiness* come la capacità di rispondere in modo tempestivo ed efficace alle emergenze/disastri mettendo in pratica le azioni realizzate nella *preparedness*.

Vogliamo lavorare sul nostro grado di preparazione a rispondere a queste minacce? Vogliamo dirci che abbiamo apparati centrali e sistemi periferici che non sono così resilienti come enfaticamente era stato affermato e soprattutto che non sono previdenti e reattivi? Pensiamo che è meglio nascondere il capo sotto la sabbia che sennò i cittadini sono scontenti e si deprimono che già hanno tante preoccupazioni? E se questa sarà la linea governativa, le regioni e le aziende sanitarie saranno di diverso parere e agiranno diversamente?

Christopher Murray, direttore del prestigioso *Institute for Health Metrics and Evaluation*, in una recente intervista a *Think Global Health* ha detto "Tendo a pensare in questi giorni che dobbiamo pianificare due possibilità. Nel primo caso vediamo forse nuove sotto varianti omicron che possono o meno avere qualche fuga immunitaria, come BA.5,

ma non vedremo un impatto enorme o almeno tale da innescare un cambiamento dei comportamenti o una risposta politica. Si tratterà di mantenere la vaccinazione e assicurarsi che gli antivirali siano disponibili. Questo sarà probabilmente lo scenario dominante, quello che speriamo e ci aspettiamo di vedere a causa di un moderato declino dell'immunità, ma comunque la presenza di COVID sarà qualcosa di permanente, probabilmente in giro per sempre, perché l'immunità non è sostenuta. C'è poi l'altro scenario, quello dove arriva una variante che è non necessariamente più trasmissibile ma più grave e ha una fuga immunitaria, il che significa che può infettare anche le persone che sono state recentemente infettate o vaccinate. La probabilità che succeda è molto più bassa, ma se si verificasse, improvvisamente ci troveremmo in una situazione molto diversa, in cui probabilmente alcuni governi interverrebbero, gestendola non solo con la vaccinazione e gli antivirali". COVID-19 a parte, tutta la comunità scientifica internazionale afferma che i governi e le altre organizzazioni di tutto il mondo devono agire ora per assicurarsi che, quando inevitabilmente la prossima pandemia emergerà, gli operatori sanitari avranno il potere di fermarne la diffusione e limitarne gli impatti. Nel migliore dei casi accadrà che un focolaio locale verrà prontamente rilevato e controllato, ma se alcune infezioni, da qualche parte nel mondo, dovessero trasformarsi in una minaccia pandemica, i sistemi sanitari di tutto il mondo dovranno essere pronti a rispondere. Per prepararci a questo scenario c'è

molto che dovremmo sapere. Non dovremmo essere colti di sorpresa. Dovremmo mantenere la sorveglianza. Dovremmo avere un piano dove è scritto se succede, ecco cosa faremo. Pianificare questo scenario per quanto possa essere, come speriamo, a bassa probabilità, è molto importante così da non ripetere gli errori del passato.

In Italia la mancanza di un piano pandemico nazionale o meglio un'innaccurata trasmissione alle regioni e la mancanza di ogni controllo del recepimento e dell'applicabilità da parte di esse è stata tra le cause delle incertezze, ritardi e insufficienze della prima risposta alla pandemia. Dovremmo aver cura che ciò non si ripeta.

Adesso un piano strategico operativo nazionale aggiornato esiste, l'ha emesso il Ministero della Salute nel gennaio 2021, dopo l'approvazione della Conferenza Stato Regioni, e prevede il recepimento da parte di quest'ultime, che a loro volta ne devono approntare uno su scala regionale per implementare le azioni adeguate e tempestive a livello delle singole aziende sanitarie.

In Toscana è stato redatto un piano pandemico regionale, reso pubblico il 9 marzo del 2022 e trasmesso a tutti i soggetti interessati ed è stato nominato un comitato pandemico regionale con funzioni tecnico scientifiche. Le Aziende Sanitarie toscane sono state impegnate a dare operatività alle disposizioni del

Piano "realizzando le azioni previste con le modalità e i tempi di attuazione richiesti". Quanto alle risorse finanziarie per metterlo in atto, un particolare non trascurabile in considerazione delle difficoltà presenti, nella delibera regionale si legge che "i maggiori oneri gravanti sul S.S.R. per gli esercizi 2022 e 2023, a seguito dell'adozione del PanFlu 2021-2023, saranno finanziati con le quote in corso di attribuzione alla Regione a seguito del riparto tra le Regioni delle risorse definite nell'art. 1, commi n. 261, 264 e 265, della legge 30 dicembre 2021 n. 234 (legge statale di bilancio 2022)".

Ciò che sappiamo e vorremmo sapere è lo stato d'implementazione e la manutenzione del piano da parte delle aziende e degli altri enti del SSR e se i finanziamenti sono stati effettivamente destinati e sono congrui. Regione Toscana e strutture del SSR devono non solo pianificare le risposte alle pandemie ma anche esercitare regolarmente i piani in modo che non siano polverosi e sconosciuti quando si verifica l'emergenza. Dovremmo aver imparato la lezione, come spesso si sente ripetere. Le esercitazioni pratiche sono cruciali per la prevenzione delle pandemie. Esercitazioni, simili alle esercitazioni antincendio o sismiche, supportano una cultura di preparazione. Lo stiamo facendo?

Accesso alla conoscenza, accesso alla diagnostica, ai trattamenti, ai vaccini, alle cure mediche e quindi

agli individui formati e al capitale sociale. Senza questa capacità, gli operatori sanitari locali potrebbero essere rapidamente sopraffatti durante un'epidemia, lasciando la popolazione vulnerabile.

Vogliamo pensare che COVID-19 abbia creato consapevolezza e impegno per la preparazione alla pandemia a tutti i livelli e che l'attenzione resti alta. Anche se gli impegni e le difficoltà di questo periodo sono noti pagheremo un caro prezzo se non riuscissimo a mantenere un'adeguata visione prospettica. Il che include la consapevolezza che COVID-19 non è un'epidemia conclusa e che nuove epidemie possano comparire all'improvviso.

Per rimanere al passo con le malattie infettive, gli operatori sanitari a tutti i livelli devono assumersi la loro responsabilità, siano essi organizzazioni internazionali, agenzie governative, stati o regioni o aziende sanitarie locali.

Sappiamo che nessuna risposta pandemica, per quanto ben pensata e finanziata, può essere veramente efficace se applicata in una sola parte del globo e quindi iniziamo con il fare a livello locale la nostra parte, così come a livello governativo a curare le relazioni tra stati e favorire le necessarie alleanze globali e confidiamo nelle nostre così accresciute capacità.

andrea.gg.vannucci@icloud.com

Linfedema 2022: nuove conoscenze per un modello organizzativo e gestionale di tipo multiprofessionale e multidisciplinare

di Stefano Tatini¹, Benedetta Giannasio², Giancarlo Landini³, Stefano Michelagnoli⁴

¹ Direttore SOS Medicina Vascolare Palagi; ² Chirurgia Vascolare USL Toscana Centro; ³ Direttore Dipartimento Medicina e Specialità Mediche USL Toscana Centro; ⁴ Direttore Dipartimento Chirurgia USL Toscana Centro

Il linfedema è una patologia cronica progressiva e invalidante se non rapidamente diagnosticata e trattata. La stasi linfatica innesca uno stato flogistico capace di avviare, talvolta molto precocemente, un processo non reversibile di fibrosi e adipogenesi del tessuto interstiziale. Nelle fasi più avanzate si complica con linforrea, lesioni cutanee ulcerate e/o infette soprattutto agli arti. Le conoscenze di genetica molecolare hanno permesso di correlare 28 geni alle alterazioni di sviluppo del sistema linfatico e hanno modificato l'iter diagnostico delle forme primarie attraverso un algoritmo che permette le correlazioni fenotipo-genotipo. La revisione del meccanismo di Starling e le nuove conoscenze sulla fisiologia del microcircolo hanno indotto il concetto di "edema cronico", che sottende una insufficienza linfatica funzionale in tutte le forme di edema. Con queste premesse gli studi recenti hanno mostrato nuovi trend epidemiologici rispetto a quelli tradizionali correlati alla patologia oncologica e alle sue cure. Una vera epidemia di linfedema/obesità è presente nei paesi occidentali dove è in aumento anche l'edema cronico a genesi multifattoriale di soggetti in età avanzata, con molte comorbidità e fattori precipitanti come ipomobilità, interferenze farmacologiche e infezioni. La gestione del soggetto con linfedema richiede l'intervento di molte figure professionali e specialisti secondo un percorso diagnostico terapeutico assistenziale condiviso e un approccio olistico finalizzato a una sequenza coordinata delle attività di diagnosi, di gestione delle comorbidità e delle complicanze, di terapia decongestionante e compressiva e talvolta di chirurgia derivativa precoce.

Parola chiave: linfedema

Il linfedema è una patologia cronica che può manifestarsi in qualsiasi distretto corporeo, ma di solito interessa gli arti (Fig. 1) con un edema a elevata concentrazione proteica che può evolvere in tessuto adiposo e fibroso, causare la riduzione delle difese immunitarie, infezioni recidivanti dei tessuti molli e, nelle fasi avanzate, ridotta risposta al trattamento, sviluppo di disabilità funzionale, lesioni cu-

tanee invalidanti, disagio psicosociale e talvolta trasformazione maligna.

Le forme primarie correlano con una eziologia malformativa dei vasi linfatici (aplasia/ipoplasia nell'89% dei casi e iperplasia 11%), mentre quelle secondarie con fattori estrinseci come traumi, linfangiti, celluliti, linfoadenectomia, radioterapia, ustioni, chirurgia, metastasi linfonodali, che agiscono dopo la nascita, su un si-

stema linfatico normalmente sviluppato. La espressione clinica delle forme secondarie risente anche di una suscettibilità individuale non esclusivamente legata alle comorbidità. Patologia a lungo sottostimata, è conosciuta nei paesi occidentali soprattutto per le forme secondarie a patologia oncologica e nei paesi tropicali per quelle associate alla infezione da Filaria. La Organizzazione Mondiale

**Figura 1.**

Edema linfatico arto inferiore sinistro.

della Sanità (OMS) nel 2012 ha stimato nel mondo 300 milioni di persone con linfedema di cui un quarto di forme primarie, un quarto di forme secondarie a intervento chirurgico per l'eradicazione di neoplasie maligne, un quarto le forme secondarie a infestazione parassitaria e circa 20 milioni le forme cosiddette funzionali. La prevalenza del linfedema primario è 1/100000 individui e quella del linfedema secondario 1/1000. Nei paesi occidentali il 99% degli individui ha una forma secondaria.

L'incremento delle conoscenze sul linfedema degli ultimi dieci anni ha indotto un nuovo approccio gestionale e un adeguamento normativo nazionale italiano. Il linfedema primario comprende 4% di forme eredo familiari, il 90% di sporadiche e il 6% di sindromiche che sono correlate ad alterazioni genetiche (ad es. sindromi di Prader Willi, di Klippel Trenaunay, di Maffucci Weber, sindrome di Marfan). La genetica molecolare sta modificando le conoscenze sul linfedema primario: al momento sono noti 28 differenti geni associati alle anomalie di sviluppo del sistema linfatico, ma le correlazioni genotipo fenotipo possono essere stabilite nel 36% delle forme familiari e nell'8% di casi sporadici. La maggiore delle forme primarie ha una malattia sporadica non correlata a mutazione genetica nota.

La classificazione storica, che in base all'età dell'esordio fenotipico distingue le forme primarie in con-

tali (< 1 anno), precoci (< 35 anni) e tardive (> 35 anni) è stata sostituita con una dettata dalle conoscenze di genetica molecolare e da un algoritmo che correla il fenotipo clinico, la storia familiare positiva per linfedema e l'età di comparsa dei sintomi. Questa classificazione proposta nel 2010 e aggiornata nel 2013 e nel 2020 da uno dei gruppi europei più autorevoli nello studio del linfedema primario, si articola su un algoritmo che connette il fenotipo al genotipo e rimane aperta alle future scoperte genetiche (Fig. 2). Con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017, GU n. 65 del 18 marzo 2017 (Supplemento ordinario n. 15) per il linfedema primario sono previsti livelli essenziali di assistenza (LEA).

Nel 90% dei casi la diagnosi di linfedema primario è clinica attraverso l'anamnesi familiare e personale di edema e/o infezioni recidivanti degli arti e quella personale di segni e sintomi associati a linfedema (ad es. forme sindromiche). Il segno di Stemmer (Fig. 3) consiste nella impossibilità di sollevare la cute sul dorso del secondo dito e ha il 92% di sensibilità e 57% di specificità per la diagnosi di linfedema (primario e secondario).

L'esordio dei sintomi avviene nell'infanzia e nell'adolescenza nel 49% e nel 41% dei casi rispettivamente, riguarda gli arti inferiori nel 92% dei casi ed è monolaterale nella metà (63% delle forme infantili e 30% dell'adolescenza sono bilaterali). Il 10% delle forme primarie si manifesta nell'età adulta oltre i 21 anni. Quando la probabilità di linfedema primario è elevata, in accordo alla normativa sulle malattie rare, può essere utilizzato il codice R99 come esenzione temporanea per gli accertamenti necessari alla diagnosi. La conferma diagnostica richiede la linfoscintigrafia e la consulenza genetica; alla diagnosi di forma primaria segue l'inserimento nel Registro delle Malattie Rare e la erogazione del certificato di esenzione con attribuzione del codice RGG020, che dà diritto alla

invalidità civile, all'esenzione ticket per le prestazioni sanitarie cliniche e diagnostiche (ad es. linfoscintigrafia), al trattamento riabilitativo e al rimborso della spesa per i tutori.

Sotto il profilo fisiopatologico la revisione del meccanismo di Starling e la dimostrazione che la filtrazione dei fluidi verso l'interstizio avviene per tutto il decorso del capillare e il riassorbimento solo in minima parte dal lato venulare del capillare, ma prevalentemente attraverso il sistema linfatico, hanno permesso di stabilire che in ogni forma di edema cronico, indipendentemente dall'eziologia, vi è una insufficienza linfatica di grado variabile. Si è sviluppato il concetto di edema cronico, definito come un "edema presente da più di tre mesi a carico di uno o più dei seguenti distretti: arti, mani o piedi, parte superiore del tronco (mammella, torace, spalle, schiena) e inferiore (glutei e addome), genitali (scroto, pene, vulva), testa collo o faccia". L'edema cronico comprende il linfedema primario, quello secondario, l'edema venoso, quello associato a ipomobilità, lipedema, obesità, malformazioni vascolari rare come la sindrome di Klippel Trenaunay o l'edema correlato a cancro avanzato. Soprattutto nelle forme secondarie dell'adulto quando i fattori eziologici e le comorbidità sono molteplici (ipomobilità, obesità, scompenso di cuore, insufficienza renale, farmaci edemigeni), l'approccio olistico del clinico internista vascolare è quello più idoneo per l'inquadramento iniziale e per la gestione del percorso diagnostico terapeutico (PDTA) del soggetto con linfedema. Con riferimento alla definizione di edema cronico, gli studi del gruppo LIMPRINT (*Lymphoedema IMPact and PRevalence INTernational*) sul linfedema secondario hanno evidenziato i trend che ne stanno rimodellando la epidemiologia.

Un primo aspetto riguarda la pandemia di obesità: in una popolazione canadese eterogenea reclutata nei servizi ambulatoriali per la gestione delle lesioni e dell'edema, il 54% dei

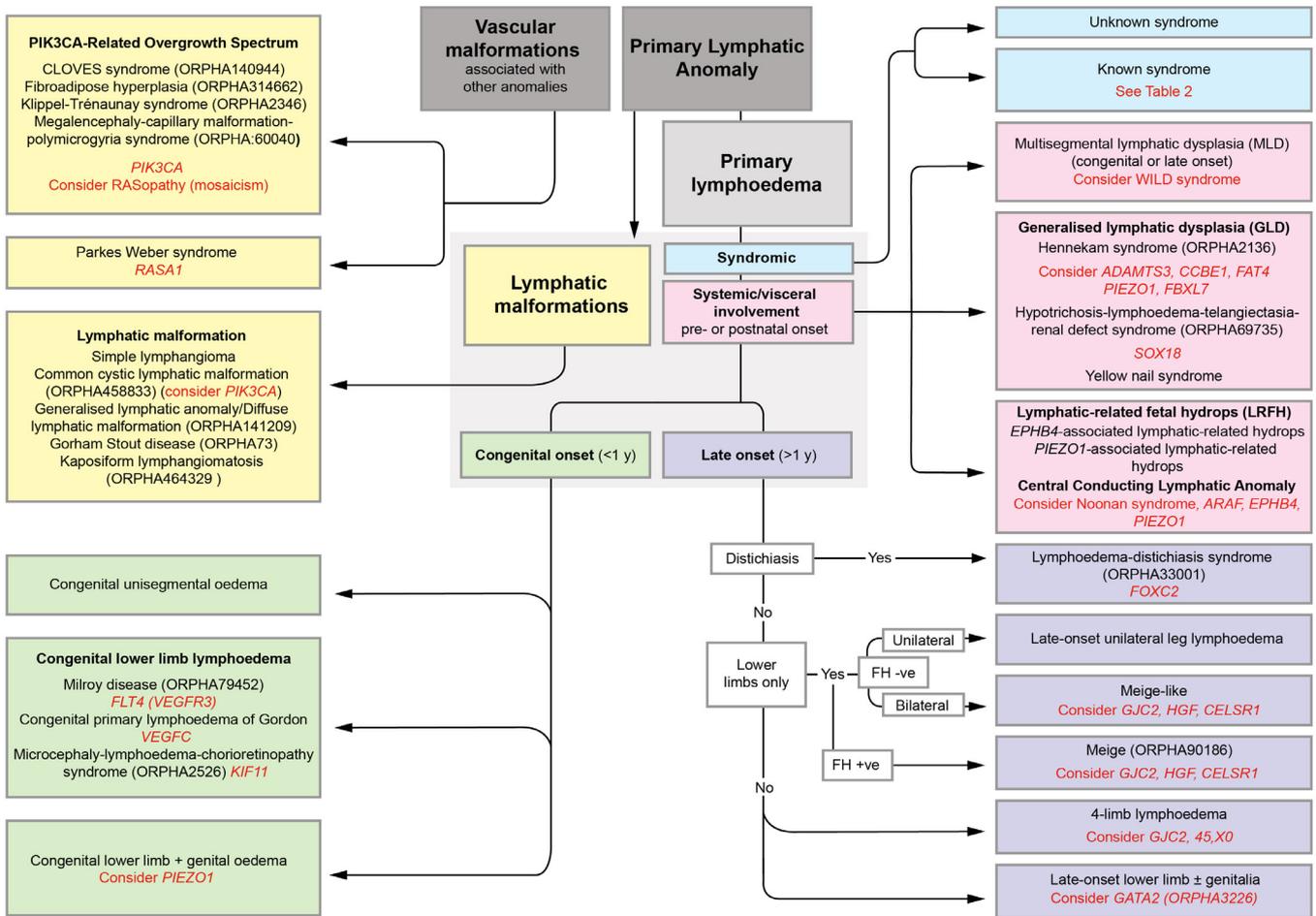


Figura 2.

Algoritmo classificativo del St George per le anomalie linfatiche primarie. I cinque raggruppamenti principali (codificati a colori) con i loro vari sottotipi clinici di malattia. Il linfedema primario è la principale caratteristica clinica nelle sezioni verde, rosa e viola. Il testo in rosso indica il test genetico suggerito e/o la diagnosi differenziale per il sottogruppo, tuttavia, i geni indicati non spiegano la causa della malattia in tutti i pazienti in ciascun gruppo. Ad esempio, solo il 70% dei pazienti con malattia di Milroy è spiegato da mutazioni in FLT4 / VEGFR3. FH, storia familiare; + ve, positivo; -ve, negativo ("St George's Classification Algorithm", immagine condivisa dal St George's Lymphovascular Research Group sotto licenza CC BY-SA-4.0 International - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:St_Georges_classification_algorithm_for_primary_lymphoedema.jpg)

soggetti con linfedema secondario aveva BMI (*Body Mass Index*) > 30 kg/m² e il 47% un BMI > 50 kg/m². Alterazioni linfoscintigrafiche di grado variabile riguardano la totalità dei soggetti con BMI > 60 kg/m²; quando il BMI ritorna al di sotto di 50 la funzione del sistema linfatico e la linfoscintigrafia si normalizzano soltanto nel 50% dei casi. Inoltre ai fini della prevenzione, la adozione di tecniche chirurgiche che risparmiano i linfonodi, come la biopsia del linfonodo sentinella (ad es. cancro della mammella, melanoma ed endometrio) ne hanno ridotto l'incidenza. Il linfedema degli arti superiori associato al

cancro mammario ha una incidenza media del 15% (6% in soggetti che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella e 18% dopo linfoadenectomia > 5 linfonodi) e del 30% dopo irradiazione. L'incidenza nel melanoma dopo chirurgia è del 16% (5% arti superiori e 28% arti inferiori) e raggiunge il 31% dopo irradiazione. Un altro aspetto riguarda la filariosi e la lotta promossa dall'OMS per la sua eradicazione dalle zone endemiche a partire dall'anno 2000 attraverso il *Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis*. Il linfedema secondario a filariosi, che si sviluppa nel 30% delle infezioni, ha rappresentato il prototi-

po per la comprensione del meccanismo infiammatorio alla base della disfunzione dei vasi linfatici. L'infiltrazione tissutale da parte di linfociti CD4+ si associa a una risposta immunitaria T-helper2 con produzione di citochine e interleuchine, IL-4, IL-13 e TGF (*transforming growth factor*)-β1, che innescano il processo di adipogenesi, fibrosi, alterazione delle linfoangiogenesi e della funzione di pompa dei vasi linfatici. La risposta immunitaria innata provoca inoltre nella cute linfedematosa una sovraespressione di molecole pro-infiammatorie come 5-lipoossigenasi e leucotriene B4. Radioterapia, chirurgia,



Figura 3.
Segno di Stemmer.

infezioni da germi comuni, obesità e traumi possono provocare, in alcuni soggetti, un danno al sistema linfatico direttamente e/o indirettamente attraverso l'insorgere di un processo flogistico che mantiene l'edema e ne promuove la trasformazione in tessuto fibroadiposo. Infezioni ricorrenti (linfangiti, celluliti, erisipela e sepsi) si verificano nel 30% dei casi di linfedema, contribuiscono alla progressione della malattia e talvolta sono severe da richiedere la ospedalizzazione e/o terapia antibiotica di lungo periodo. La Società Internazionale di Linfologia (ISL) nel 2020 definisce quattro stadi progressivi di malattia:

- stadio 0, edema subclinico, ma con alterazioni linfoscintigrafiche;
- stadio 1 di edema reversibile con cambiamenti di posizione;
- stadio 2 di edema non reversibile con cambiamento di posizione;
- stadio 3 elefantiasi anche con lesioni cutanee (verrucosi, ipercheratosi, linforrea, ulcere).

La diagnosi di linfedema secondario è clinica e si ricorre al test di imaging nel sospetto di ostruzione neoplastica o parassitaria o quando l'orientamento clinico isolato non soddisfa i criteri per la diagnosi.

La linfoscintigrafia è il test di scelta per la diagnosi di forme primarie e secondarie: la mancata visualizzazione dei linfonodi e delle vie linfatiche,

il ritardo di transito del tracciante e il "dermal backflow" sono i reperti tipici. Ecografia addome in toto, radiografia del torace, elettrocardiogramma, ecocolordoppler cardiaco, tomografia computerizzata e/o risonanza magnetica nucleare distrettuale vengono eseguiti in casi dubbi. La ecografia vascolare è necessaria per la diagnosi differenziale dell'edema degli arti rispetto a una patologia delle arterie e delle vene. La ecografia della cute e sottocute conferma la presenza dell'edema e la sua progressione per stadi, ma non permette la diagnosi di linfedema.

Implicito nella diagnosi di linfedema indipendentemente dallo stadio clinico, è il concetto di una malattia inguaribile e progressiva. La diagnosi precoce è necessaria per un intervento terapeutico tempestivo, considerato ottimale in uno stadio prefibrotico (stadio 1-2) o anche subclinico (stadio 0). A eccezione del linfedema indotto da obesità non esiste una terapia eziologica per il linfedema e nessun regime dietetico è specifico a esclusione della dieta a basso contenuto di lipidi con trigliceridi a catena media (MCT) nelle sindromi da reflusso chiloso. La indispensabile riduzione del BMI richiede in alcuni casi l'inquadramento del disturbo alimentare da parte dello psichiatra, il supporto dello psicologo e del nutrizionista e l'accesso alla chirurgia bariatrica. Il supporto psicologico è riportato come necessario in ogni casistica che si occupa della qualità della vita nei soggetti con linfedema: dovrebbe essere offerto a tutti i pazienti per migliorare la aderenza alla terapia, contrastare frustrazione, labilità emotiva e depressione che sono parte integrante della disabilità indotta dalla malattia. Un criterio generale nella gestione del linfedema è che nessuna azione terapeutica isolata è sufficiente a controllare la malattia: l'approccio è multimodale medico, riabilitativo, chirurgico ed è articolato in maniera diversa nelle varie fasi della malattia. Non ci sono evidenze che farmaci

specifici possano modificarne il decorso: tradizionalmente nelle prime fasi sono usati i benzopironi alfa e gamma che svolgono una azione rispettivamente sul riassorbimento del liquido interstiziale, proteolisi macrofagica, di riduzione della flogosi, della tendenza alla fibrotizzazione dell'edema e riduzione della permeabilità endoteliale.

I diuretici hanno un uso limitato alle fasi iniziali per soggetti con specifiche comorbidità, come scompenso cardiaco o insufficienza renale, in corso di enteropatia proteino disperdente, di cure palliative o nella fase iniziale di linfedema periferico oncologico su base meccanica.

La terapia antibiotica riguarda il trattamento delle infezioni locali (linfangiti, celluliti, erisipela) o sistemiche (sepsi), la cui recidiva nonostante un trattamento decongestivo combinato (CDT) ben condotto, rappresenta un'indicazione alla chirurgia derivativa e alla profilassi antibiotica di lungo periodo. I farmaci anti funghi possono essere utilizzati per via sistemica o più spesso topica.

Ivermectina, Albendazolo e Dietilcarbamazina sono efficaci nella terapia della filariosi, il cui sospetto clinico anamnestico impone il supporto dello specialista infettivologo.

I corticosteroidi per via sistemica sono talvolta utilizzati per brevi cicli per il controllo della flogosi cutanea e sottocutanea, mentre l'uso di antiinfiammatori non steroidei (ad es. ketoprofene 75 mg 3 vv die per 4 mesi), efficace in studi clinici di piccole dimensioni, non è stato ancora recepito nelle linee guida.

Il trattamento riabilitativo, comune a tutti i pazienti con linfedema è un approccio multimodale definito CDT. Il programma si articola in due fasi: la prima riguarda il drenaggio linfatico manuale, l'uso di bendaggi multi strato a corta estensibilità o anelastici, la ginnastica isotonica sotto bendaggio e la cura della cute per ottenere la massima decongestione. La seconda fase comprende il self care e il mantenimento attraverso

tutori elastocompressivi a trama piatta spesso confezionati su misura. La disponibilità di tecniche micro chirurgiche, poco invasive ed efficaci, ha favorito il ricorso alla chirurgia dei linfatici non come un atto isolato e risolutivo di per sé, ma come un'azione terapeutica coordinata all'interno di un percorso di presa in carico, per rendere più efficace il CDT, ridurre il rischio di infezione e la cronicizzazione dell'edema. La chirurgia demolitiva con escissione diretta del tessuto fibroso e adiposo è sempre meno praticata a favore di interventi come la lipectomia con aspirazione combinata alla terapia compressiva. Gli interventi microchirurgici più praticati sono il trapianto di linfonodi vascolarizzati prelevati in altre sedi dell'organismo (ad es. omento) e la chirurgia derivativa anastomotica linfatico-linfatica e linfatico-venosa. Alcune tecniche microchirurgiche hanno un significato preventivo: il protocollo LIMPFA, introdotto nel 2009, consiste in una anastomosi linfatico venosa eseguita al momento della dissezione linfonodale e resezione mammaria in soggetti ad alto rischio di sviluppare linfedema. Con questa tecnica viene riportata una significativa riduzione del rischio di linfedema post operatorio (3% vs 19% in un follow up di 15 mesi). In alcuni centri la chirurgia bariatrica viene proposta in soggetti con BMI < 50kg/m² per prevenire il danno linfatico talvolta irreversibile indotto dalla obesità.

La gestione del linfedema richiede quindi un approccio multidisciplinare e multiprofessionale che comprende vari specialisti: medico e infermiere dedicati al trattamento delle lesioni cutanee, dermatologo, podologo, infettivologo, internista vascolare e chirurgo vascolare, fisioterapista, fisiatra, nutrizionista, psicologo, psichiatra, chirurgo bariatrico, medico nucleare, organizzati in un team che lavora secondo un PDTA

condiviso e che prevede figure mediche di riferimento per la presa in carico complessiva.

Un modello di gestione del linfedema che applica questi principi è stato organizzato nell'ambulatorio Linfedema della SOS Medicina Vascolare del presidio ospedaliero Piero Palagi di Firenze

La prima visita specialistica è svolta dal medico internista vascolare, dott. Stefano Tatini, o dal chirurgo vascolare, dott.ssa Benedetta Giannasio, entrambi riferimento per la presa in carico complessiva del soggetto con linfedema e abilitati alla certificazione delle forme primarie come malattie rare. Il ricorso alle prestazioni successive avviene come accesso esclusivo di secondo livello, definito da un PDTA formalizzato fin dal 2018 che prevede i seguenti specialisti di riferimento:

- terapia fisica e riabilitativa, dott.sse Ilaria Spaghetti (Dir. SOC Medicina Fisica e Riabilitativa Firenze Empoli), Michela Negro, Tiziana Valentino, Bruna Lombardi Dir. Dipartimento Medicina Fisica e Riabilitativa AUSL Toscana Centro;
- riabilitazione funzionale: dott. Lorenzo Schiocchetto, dott.sse Serena Coveri, Francesca Focardi, Angela Pieroni, Patrizia Rossi, Francesca Zipoli, Laura Rosiello (Dir. SOS Riabilitazione Funzionale Firenze), Sandra Moretti Dir. SOC Attività di riabilitazione funzionale AUSL Toscana Centro;
- genetista, dott.ssa Antonella Cecconi Ambulatorio integrato di genetica medica SOS Day Service reumatologia Ospedale Palagi;
- geriatra per valutazione baropodologica: dott. Salvatore Gangemi, dott.ssa Ilaria del Lungo, SOC Geriatria Firenze Empoli Dir. dott. Enrico Benvenuti;
- psicologa: dott.ssa Camilla Borsini, SOSD AUSL Toscana Centro Dir. dott.ssa Lucia Caligiani;
- psichiatra del disturbo alimentare:

dott.sse Travagliani Rosanna e Lisa Lazzeretti Unità Funzionale Semplice Dipartimentale Disturbi Alimentari Dir. dott. Stefano Lucarelli;

- nutrizionista: dott.sse Cristina Martelli, Costanza Batignani e Rita Barbara Marianelli Dir. SOSD Dietetica AUSL Toscana Centro;
- chirurgo plastico microchirurgo: dott. Gerardo Malzone Chirurgia Plastica AOU Careggi (accesso diretto fra SOS Medicina Vascolare USL Toscana centro e Chirurgia Plastica AOUC);
- ambulatorio lesioni cutanee: dott. Roberto Polignano SOS Medicina Vascolare Palagi, dott.ssa Francesca Falciani responsabile infermieristica *Wound Care Team*;
- medico nucleare dott.ssa Angela Arena SOC Medicina Nucleare Ospedale S. Stefano di Prato, Dir. dott. Stelvio Sestini;
- dermatologo: dott. Emiliano Antiga, UNIFI sez. Dermatologia e SOC Dermatologia I e II AUSL Toscana Centro Dir. Prof. Nicola Pimpinelli;
- infettivologo: dott.ssa Letizia Attala SOC Malattie Infettive Firenze Dir. dott. Massimo Di Pietro.

Questa attività per il linfedema è strettamente connessa con il Dipartimento Oncologico della AUSL Toscana Centro, diretto dalla dott.ssa Luisa Fioretto, per la gestione delle forme secondarie oncologiche, in modo particolare con la *Breast Unit* Firenze diretta dalla dott.ssa Francesca Martella, per la prevenzione e trattamento del linfedema nel soggetto con neoplasia mammaria o ginecologica.

La gestione delle forme primarie e la certificazione di malattia rara avviene in collaborazione con la Professoressa Guglielmina Pepe, Dipartimento di Medicina Sperimentale Università Studi di Firenze Coordinatrice delle Patologie Vascolari Rare Regione Toscana e responsabile CRR Marfan e PC AOU Careggi.

medicinascolare.palagi@uslcentrotoscana.it

Nuovi anticoagulanti orali in pazienti con fibrillazione atriale e protesi mitralica biologica o cardiopatia reumatica

di *Piercarlo Ballo*

SC Cardiologia, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli, Firenze

I nuovi anticoagulanti orali sono largamente utilizzati nella pratica clinica per la prevenzione tromboembolica in pazienti con fibrillazione atriale. Le evidenze sulla loro efficacia e sicurezza in alcune popolazioni particolari, come per esempio i soggetti portatori di protesi valvolari biologiche, sono tuttavia meno robuste. Tali farmaci sono inoltre controindicati in presenza di protesi valvolare meccanica o stenosi mitralica moderata o severa, valvulopatia che spesso è sottesa da una storia di malattia reumatica. Due recenti *trials* hanno aggiunto importanti informazioni sulla potenziale utilità clinica di rivaroxaban, uno dei nuovi anticoagulanti orali attualmente disponibili, in pazienti con fibrillazione atriale e protesi biologica mitralica o cardiopatia reumatica.

Parole chiave: anticoagulanti, fibrillazione atriale, protesi valvolare, malatti reumatica

Due recenti *trial* randomizzati, entrambi recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, hanno valutato la possibile utilità clinica di rivaroxaban – uno dei nuovi anticoagulanti orali (NOACs) inibitori del fattore Xa, largamente usati nella pratica clinica – nella profilassi tromboembolica della fibrillazione atriale, rispettivamente in pazienti con protesi valvolare biologica mitralica o evidenza di cardiopatia reumatica. Si tratta di due popolazioni peculiari, dal momento che nei pazienti con protesi biologica le evidenze sull'efficacia e sicurezza dei NOACs sono ancora poco robuste, mentre in quelli con cardiopatia reumatica, particolarmente in presenza di stenosi mitralica moderata o severa, i NOACs non sono raccomandati.

Il primo *trial*, denominato RIVER (*Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation*) ha testato l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban

in pazienti con storia di fibrillazione o flutter atriale e bioprotesi mitralica impiantata da almeno 48 ore. Lo studio, che aveva un disegno multicentrico, in aperto e di non inferiorità con valutazione in cieco dell'esito, ha randomizzato 1005 pazienti (età media $59,3 \pm 12,1$ anni, 60,4% donne) a rivaroxaban 20 mg/die (15 mg in caso di *clearance* della creatinina < 50 ml/min) o warfarin a dosaggio aggiustato in base all'INR (target 2-3).

In 18,8% dei pazienti l'impianto di bioprotesi era stato effettuato nei 3 mesi precedenti la randomizzazione. L'*outcome* primario di efficacia era un composito di mortalità per tutte le cause, *stroke*, attacco ischemico transitorio, sanguinamento maggiore, trombosi valvolare, embolia sistemica o ricovero per insufficienza cardiaca. In particolare, l'*outcome* era riferito al *restricted mean survival time* (RMST), che rappresenta il

tempo medio libero da un evento di *outcome* (e riflette pertanto l'area sotto la curva di sopravvivenza). Gli *outcomes* secondari includevano un composito di morte cardiovascolare ed eventi tromboembolici (quelli inclusi nell'*endpoint* primario più la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare) e le singole componenti degli *endpoints* primario e secondario composito. Gli *outcomes* di sicurezza includevano eventi emorragici (maggiori, non maggiori ma clinicamente rilevanti, minori e totali).

Durante un periodo di follow-up di 12 mesi, l'*outcome* primario (occorso nel 9,4% dei pazienti del gruppo rivaroxaban e nel 10,3% del gruppo warfarin) si è verificato in media dopo 347,5 giorni nel gruppo rivaroxaban e dopo 340 giorni nel gruppo warfarin [differenza in RMST 7,4 giorni (95% CI da -1,4 a 16,3), $p < 0,001$]. La morte cardiovascolare si è verificata

nel 3,4% dei pazienti nel gruppo rivaroxaban e nel 5,1% dei pazienti nel gruppo warfarin [hazard ratio, 0,65, 95% IC (intervallo di confidenza) 0,35-1,20]. Tra i due gruppi non sono state osservate differenze significative nel rischio di *stroke*, emorragie maggiori o altri eventi avversi gravi. Nel braccio trattato con rivaroxaban si è osservata una percentuale di pazienti che interrompevano la terapia maggiore rispetto al braccio trattato con warfarin (10,4% vs 7,1%).

Le conclusioni dello studio suggeriscono che, in pazienti con fibrillazione atriale e bioprotesi mitralica, rivaroxaban sia non inferiore a warfarin nel prevenire eventi cardiovascolari maggiori a 12 mesi, presentando peraltro un simile profilo di sicurezza in termini di rischio emorragico.

Il secondo *trial*, ancora più recente (i risultati sono stati pubblicati il 15 settembre scorso), si è svolto come parte del progetto INVICTUS (*Investigation of Rheumatic AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies*), un programma internazionale di ricerca sulla cardiopatia reumatica che ha incluso sia un registro sia un *trial* randomizzato. Il *trial* ha confrontato l'efficacia di rivaroxaban e di un antagonista della vitamina K (VKA) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in una popolazione di pazienti con fibrillazione atriale associata a cardiopatia reumatica. Lo studio, che anche in questo caso presentava un disegno multicentrico, in aperto e di non inferiorità con valutazione in cieco dell'esito, ha incluso 4531 pazienti (età media $50,5 \pm 14,6$ anni, 72,3% donne) con storia di fibrillazione o *flutter* atriale, evidenza ecocardiografica di cardiopatia reumatica e almeno una delle seguenti caratteristiche: punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , area valvolare mitralica ≤ 2 cm², eco-contrasto spontaneo o trombosi in atrio sinistro. I pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 20 mg/die (15 mg in caso di *clearance* della creatinina < 50 ml/min) o un VKA a

dosaggio aggiustato in base all'INR (target 2-3).

L'*outcome* primario di efficacia era un composito di *stroke*, embolia sistemica, infarto miocardico, morte vascolare (cardiaca o non cardiaca) o da causa sconosciuta. Gli *outcomes* secondari includevano *stroke* ed embolia sistemica. L'*outcome* primario di sicurezza era l'occorrenza di sanguinamenti maggiori, definiti in accordo alla *International Society of Thrombosis and Hemostasis*.

Durante un follow-up medio di 3,1 anni, l'*endpoint* primario si è verificato nel 24,6% dei pazienti nel gruppo rivaroxaban e nel 19,8% dei pazienti nel gruppo VKA [hazard ratio, 1,25 (95% IC da 1,10 a 1,41)], con un RMST di 1599 giorni nel gruppo rivaroxaban e 1675 giorni nel gruppo VKA [differenza -76 giorni (95% IC da -121 a -31), $p < 0,001$]. Un simile trend si è osservato in riferimento alla mortalità per tutte le cause. Tra i due gruppi non sono state rilevate differenze significative nella frequenza di sanguinamenti maggiori. Nel braccio trattato con rivaroxaban si è assistito a una più frequente interruzione permanente della terapia rispetto al braccio trattato con VKA (22,6% e 6,0%, rispettivamente).

Le conclusioni dello studio suggeriscono che, in pazienti con fibrillazione atriale associata a cardiopatia reumatica, la terapia con VKA si può associare a una frequenza inferiore di eventi cardiovascolari rispetto alla terapia con rivaroxaban, senza differenze significative nel rischio di sanguinamento.

Attuali indicazioni alla terapia con NOACs

In accordo alle ultime linee guida ESC per la diagnosi e la gestione della fibrillazione atriale, pubblicate nel 2020 in collaborazione con la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, i NOACs sono indicati in classe I per la prevenzione dello *stroke* nei pazienti con fibrillazione atriale che sono eleggibili per l'anticoagulazione orale (Tab. I). Tale

eleggibilità è identificata da una valutazione del rischio di *stroke* basata sul CHA₂DS₂-VASc score. In particolare, l'anticoagulazione è raccomandata (classe I) in presenza di uno score > 2 negli uomini o > 3 nelle donne, mentre dovrebbe essere considerata (classe IIa) in presenza di uno score uguale a 1 negli uomini o a 2 nelle donne. Non è invece indicata in pazienti a basso rischio di *stroke* (score uguale a 0 negli uomini o a 1 nelle donne). La raccomandazione per l'utilizzo dei NOACs nei pazienti con fibrillazione atriale è da considerarsi in preferenza ai VKA, a esclusione dei pazienti con protesi valvolari meccaniche o stenosi mitralica da moderata a severa, per i quali i NOACs sono controindicati (classe III). Le linee guida chiariscono anche ulteriori importanti aspetti, tra cui la necessità di una valutazione del rischio emorragico attraverso lo score HAS-BLED (utile sia per identificare eventuali fattori di rischio emorragico modificabili, sia per programmare un follow-up più stretto per i pazienti a elevato rischio di sanguinamento che presentano un HAS-BLED ≥ 3), la necessità di una periodica rivalutazione del rischio di *stroke* e di sanguinamento e, non meno rilevante, l'importanza di individualizzare il trattamento tenendo conto del beneficio clinico netto, dei valori e delle preferenze del paziente.

La classificazione EHRA per i pazienti con valvulopatia

Le linee guida ESC sanciscono anche che la distinzione classica tra fibrillazione atriale "valvolare" e "non valvolare" è da considerarsi ormai superata. Come già definito da un documento del 2017 pubblicato dall'*European Heart Rhythm Association* (EHRA) in collaborazione con varie altre società scientifiche, poiché tale distinzione si riferisce, in ultima analisi, alla scelta del tipo di anticoagulazione orale, è preferibile una categorizzazione funzionale direttamente basata sull'anticoagulan-

Tabella I.

Principali raccomandazioni ESC sull'utilizzo degli anticoagulanti nei pazienti con fibrillazione atriale.

Raccomandazioni	Classe	Livello
Per la prevenzione dello <i>stroke</i> nei pazienti con FA che sono eleggibili per l'OAC, i NOAC sono raccomandati in preferenza ai VKA (esclusi i pazienti con protesi valvolari meccaniche o stenosi mitralica da moderata a severa).	I	A
Per la valutazione del rischio di <i>stroke</i> , si raccomanda un approccio basato sui fattori di rischio, utilizzando il CHA ₂ DS ₂ -VASc score per identificare inizialmente i pazienti a basso rischio (score = 0 negli uomini o 1 nelle donne) a cui non dovrebbe essere somministrata terapia anticoagulante.	I	A
L'OAC è raccomandata per la prevenzione dello <i>stroke</i> nei pazienti con FA con CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 negli uomini o ≥ 3 nelle donne.	I	A
L'OAC dovrebbe essere presa in considerazione per la prevenzione dello <i>stroke</i> nei pazienti con FA con CHA ₂ DS ₂ -VASc score di 1 negli uomini o 2 nelle donne. Il trattamento deve essere personalizzato in base al beneficio clinico netto e tenendo in considerazione i valori e le preferenze del paziente.	IIa	B
Per la valutazione del rischio emorragico, si raccomanda una valutazione strutturata e formale basata su uno score di rischio, per aiutare ad identificare i fattori di rischio emorragico modificabili e non modificabili in tutti i pazienti con FA e i soggetti potenzialmente ad alto rischio di sanguinamento, per i quali dovrebbero essere programmati rivalutazioni cliniche e follow-up precoci e più frequenti.	I	B
Per una valutazione formale del rischio di sanguinamento basata su uno score di rischio, si dovrebbe considerare lo score HAS-BLED, al fine di aiutare ad affrontare i fattori di rischio emorragico modificabili e per identificare i pazienti ad alto rischio di sanguinamento (punteggio HAS-BLED ≥ 3) in modo da definire precoci e più frequenti rivalutazioni e follow-up.	IIa	B
Si raccomanda una rivalutazione del rischio di <i>stroke</i> e sanguinamento a intervalli periodici per guidare le decisioni terapeutiche (ad es. in pazienti non più a basso rischio di <i>stroke</i>) e affrontare i fattori di rischio emorragico potenzialmente modificabili.	I	B

OAC: anticoagulazione, FA: fibrillazione atriale, NOACS: nuovi anticoagulanti orali.

te da utilizzare. I gruppi previsti da tale classificazione funzionale, che identifica 2 tipi di fibrillazione atriale associata a malattia valvolare con l'acronimo EHRA – stavolta a indicare "Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial" – sono:

- EHRA tipo 1: pazienti con fibrillazione atriale e valvulopatie che necessitano di terapia con VKA. Questo gruppo corrisponde alla vecchia definizione di fibrillazione atriale valvolare e include pazienti con stenosi mitralica moderata o severa di origine reumatica, oppure portatori di protesi valvolare meccanica;
- EHRA tipo 2: pazienti con fibrillazione atriale e valvulopatie che necessitano di terapia con NOACs o VKA o NOAC, tenendo comunque in considerazione le componenti del CHA₂DS₂-VASc score. Questo gruppo include pazienti con valvulopatie diverse da quelle previste nel tipo 1: tra questi, sono inclusi anche pazienti portatori di protesi biologica e quelli con storia di riparazione mitralica o impianto valvolare aortico transcatetere.

Questa classificazione non deve essere confusa con la parallela classificazione EHRA dei sintomi legati alla fibrillazione atriale, un altro strumento utile per la valutazione dell'impatto sulla qualità di vita e per il conseguente *decision-making*. È peraltro da sottolineare che, rispetto ai pazienti con fibrillazione atriale senza significative valvulopatie, nei pazienti con fibrillazione atriale e malattia valvolare EHRA tipo 2 il rischio tromboembolico è aumentato. Le linee guida ESC sottolineano inoltre che non vi sono evidenze che indichino che valvulopatie diverse dalla stenosi mitralica, in assenza di protesi meccaniche, debbano comportare cambiamenti nella scelta dell'anticoagulante orale. A riprova di questo, in una metanalisi dei principali *trials* randomizzati e controllati che hanno validato l'utilizzo dei quattro NOACs attualmente disponibili, gli effetti dei NOACs rispetto ai VKA in termini di *stroke*/embolia sistemica e di rischio emorragico nei pazienti con valvulopatie diverse dalla stenosi mitralica e senza protesi meccanica sono risultate coerenti con quelle

dei principali *trials*, suggerendo un potenziale beneficio dei NOACs.

Attuali gaps

Va tuttavia notato che restano alcuni contesti dove le evidenze sull'utilità dei NOACs in pazienti con fibrillazione atriale EHRA tipo 2 sono ancora discordanti. Tra questi, i pazienti con evidenza di cardiopatia reumatica e quelli sottoposti a impianto valvolare aortico transcatetere. Anche i soggetti con protesi biologica mitralica rappresentano un gruppo dove le evidenze sono poco robuste. In questi pazienti, le evidenze si basano su analisi di piccoli sottogruppi eseguite in alcuni dei grandi *trials* che hanno validato l'uso dei NOACs. Per esempio, nei *trials* ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) ed ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48*), solo 31 e 131 pazienti, rispettivamente, erano portatori di protesi biologica mitralica. Nei *trials* RE-LY (*Randomized Evalua-*

tion of Long Term Anticoagulant Therapy) e ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), i pazienti con bioprotesi valvolari sono stati esclusi dall'arruolamento.

Nuovi trials

I due recenti trials sopra descritti aggiungono interessanti evidenze sull'argomento. I risultati del trial RIVER supportano l'ipotesi che uno dei NOACs, specificamente rivaroxaban, possa essere una valida alternativa al warfarin nella prevenzione tromboembolica in pazienti con fibrillazione atriale e bioprotesi mitralica. I risultati sembrano tra l'altro indicare un'efficacia clinica superiore nel braccio trattato con rivaroxaban, ma si deve ricordare che il trial era primariamente disegnato per testare un'ipotesi di non inferiorità e non di superiorità.

D'altro canto, il trial effettuato nel progetto INVICTUS sembrerebbe suggerire che, in pazienti con cardiopatia reumatica, la scelta di un VKA sia preferibile rispetto a rivaroxaban. I risultati di questo trial devono tuttavia essere letti alla luce di alcune

considerazioni. All'arruolamento, l'81,9% dei pazienti aveva un'area valvolare mitralica $\leq 2 \text{ cm}^2$, mentre il 27,2% presentava una stenosi mitralica di grado severo (area $< 1 \text{ cm}^2$). Il trial ha quindi incluso una rilevante percentuale di pazienti EHRA tipo 1, ma un elemento interessante da valutare sarebbe stato anche poter valutare la potenziale efficacia dei NOACs in presenza di segni di cardiopatia reumatica e in assenza di stenosi mitralica moderata o severa. Inoltre, lo studio ha visto una modifica dell'endpoint primario a studio già iniziato. Più precisamente, l'outcome primario di efficacia definito inizialmente era un composito di stroke ed embolia sistemica. Poiché nel corso dello studio l'incidenza di stroke e la mortalità cardiovascolare si sono rivelate inferiori al previsto, lo Steering Committee ha deciso di modificare l'endpoint assimilandolo a quello del precedente studio ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events), un altro trial di non inferiorità che ha confrontato l'efficacia di una doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel) con un VKA in pazienti con fibrillazione atriale. Da questa scelta è nato il nuovo endpoint primario

già riportato per il trial INVICTUS, che ha aggiunto a stroke ed embolia sistemica anche infarto miocardico, morte vascolare (cardiaca o non cardiaca) e morte da causa sconosciuta. Quest'ultima componente, non presente nel trial ACTIVE W, è stata giustificata con l'idea che la maggioranza di tali morti era verosimilmente di origine vascolare. Considerando l'endpoint originario (stroke ed embolia sistemica), non sono state osservate differenze significative tra i due bracci dello studio. Tali limitazioni rendono quanto meno ragionevole considerare in modo critico i risultati dello studio.

Take home message

- In pazienti con fibrillazione atriale e bioprotesi mitralica, la profilassi tromboembolica con rivaroxaban rappresenta una valida opzione terapeutica, caratterizzata da un'efficacia clinica non inferiore rispetto ai VKA e un profilo di sicurezza confrontabile. D'altronde, in pazienti con fibrillazione atriale e cardiopatia reumatica, la terapia con VKA resta al momento la scelta preferibile, sebbene ulteriori studi siano necessari in questo contesto.

piercarlo.ballo@uslcentro.toscana.it

Pensionamento ENPAM fondo generale Quota A per i nati nel 1958

Si ricorda che a seguito dell'entrata in vigore del Regolamento ENPAM conseguente alla Riforma Fornero, già dal 2013 il **requisito minimo dell'età per il pensionamento di vecchiaia del Fondo Generale** si è progressivamente innalzato, fino ad arrivare a 68 anni.

Tuttavia il Regolamento prevede una clausola di salvaguardia in virtù della quale ai medici della **classe 1958** è permesso di ottenere la pensione della **Quota A nel 2023** (e cioè al compimento dei 65 anni) senza dover attendere il raggiungimento dei 68 anni. Per esercitare tale diritto il medico deve inoltrare all'ENPAM il modulo di opzione **entro il 31/12/2022** o, comunque, a pena di decadenza, **entro il mese del compimento dei 65 anni di età**. Al raggiungimento dei 65 anni sarà necessario inviare all'ENPAM la domanda di pensione vera e propria. **L'inoltro del modulo comporta l'accettazione delle condizioni descritte ai punti 4) e 5) del modulo.**

Per inoltrare il modulo di opzione (così come poi presentare la domanda di pensione vera e propria) è necessario accedere alla propria area riservata del sito ENPAM www.enpam.it e, fra le varie funzioni disponibili, scegliere quella per l'inoltro della opzione di pensione anticipata a 65 anni Quota A.

Qui sono disponibili tutte le informazioni del caso: <https://www.enpam.it/comefareper/andare-in-pensione/pensione-anticipata/la-pensione-anticipata-del-fondo-di-previdenza-generale-quota-a/>

Si ricorda che per poter valutare quale sia la soluzione più confacente alle proprie aspettative (se cioè chiedere la pensione ai 65 anni oppure attendere i 68, continuando a pagare i relativi contributi minimi), l'ENPAM mette a disposizione nell'area riservata uno strumento per la simulazione del calcolo.

Si ricorda infine che quanto sopra vale per la Quota A. Per quanto riguarda la Quota B, questa dovrà continuare a essere versata e la relativa domanda di pensione (anticipata o ordinaria) potrà essere presentata secondo le modalità e con i requisiti consultabili sempre sul sito www.enpam.it nella sezione **"Come fare per"**.

Docenti cercasi per il progetto “Curvatura Biomedica”

Il progetto “Curvatura Biomedica” consiste in un ciclo di lezioni per gli studenti delle ultime classi del Liceo e sta avendo un grande successo in tutta Italia.

Il nostro Ordine è stato uno dei primi a raccogliere l’invito del MIUR e della FNOMCeO per la sua realizzazione e infatti da quattro anni sta collaborando con il Liceo Castelnovo di Firenze e ha confermato la propria disponibilità anche per il prossimo triennio.

Molti colleghi hanno partecipato e partecipano al progetto venendo incontro alle molteplici richieste di collaborazione, ma è importante ampliare la platea dei medici che intendono manifestare la propria disponibilità.

I colleghi interessati a partecipare al progetto in qualità di docenti possono aderire [compilando il questionario](#), indicando le aree tematiche e/o la propria specializzazione.

La docenza è a titolo gratuito, ma il lavoro svolto è considerato utile ai fini ECM. La durata delle lezioni, che solitamente si svolgono nei mesi di novembre, gennaio, marzo e maggio di ogni anno, è di 1 ora e 15 minuti.

Il Coordinatore del Progetto è il Consigliere Mauro Ucci.

L'Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri organizza
i seguenti eventi per tutti gli iscritti:

Calendario eventi

Direttore Responsabile
Pietro Claudio Dattolo

Capo Redattore
Simone Pancani

Segretaria di Redazione
Monica Marongiu

Direzione e Redazione
Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Via G.C. Vanini, 15 - 50129 Firenze
tel. 055 0750612 - telefax 055 481045
m.marongiu@omceofi.it
www.ordine-medici-firenze.it

Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Fondato da
Giovanni Turziani

Editore
Pacini Editore Srl- via Gherardesca 1 - 56121 Pisa
www.pacinimedicina.it

Advertising and New Media Manager
Manuela Mori: Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Responsabile Editoriale
Lucia Castelli: Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Redazione e Impaginazione
Margherita Cianchi: Tel. 050 3130231 • mcianchi@pacinieditore.it

Edizione digitale dicembre 2022

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista. Tale Suo diritto potrà essere esercitato semplicemente scrivendo a: m.marongiu@omceofi.it



OPEN ACCESS

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>