



CARE

costi dell'assistenza e risorse economiche

6

LOTTA ALL'EPATITE C: L'IMPORTANZA DI UN IMPEGNO CONDIVISO

A colloquio con **Giuseppe Palumbo**

Presidente della Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati

Onorevole, in Italia muoiono ogni anno più di 20.000 pazienti per malattie croniche del fegato: sono 57 al giorno, più di 2 ogni ora. L'epatite C è attualmente la causa principale di serie complicanze come la cirrosi, i tumori del fegato e la necessità di trapianto. Rispetto alla dimensione del problema, ritiene che l'impegno politico istituzionale sia stato sino ad oggi adeguato?

C'è stato sicuramente un impegno, per quanto possa ritenersi necessaria una crescita dell'attenzione istituzionale verso un problema che oggi ha ormai dimensioni molto preoccupanti.

Con riferimento a quanto già fatto, bisogna segnalare che l'epatite è stata considerata nell'ambito dei finanziamenti allocati ai Piani Sanitari Nazionali di prevenzione (110 milioni di euro da suddividere a livello regionale), per quanto questa voce sia stata accorpata nel budget stanziato per l'HIV nel 2011. Per ciò che riguarda la strada ancora da fare, credo sia importante promuovere programmi di sensibilizzazione delle istituzioni, della comunità scientifica e dell'opinione pubblica per stimolare opportuni interventi di politica sanitaria e più in generale un cambio di atteggiamento culturale nei confronti di questa patologia.

Quale sarà l'impatto a livello nazionale della prima risoluzione sull'epatite approvata lo scorso anno dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per guidare lo sviluppo di un forte sistema di collaborazione tra gli Stati nella lotta a questa priorità sanitaria?

segue a pag 2

Anno 13 Novembre-dicembre 2011

Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare - entro severi limiti economici ed etici - autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

- **Dalla letteratura internazionale** 3
- **Dossier**
EPATITI VIRALI E SISTEMI SANITARI. STRATEGIE DI INTERVENTO E ASPETTATIVE FUTURE 10
- **FORUM EQUIVALENZA TERAPEUTICA** 14
- **Parola chiave**
MEDICINA ERBORISTICA 24
- **L'angolo della SIF** 27
- **L'angolo della SITeCS** 30
- **Confronti**
FOCUS OFTALMOLOGIA: LE SFIDE DEL TERZO MILLENNIO 33
- **DEVICE DI IMAGING PORTATILI** 38



Il Pensiero Scientifico Editore

www.careonline.it



Giuseppe Palumbo è nato a Catania il 26 ottobre del 1940. Laureatosi in Medicina e Chirurgia, è professore ordinario di Ginecologia ed Ostetricia. È Presidente della Commissione Affari Sociali alla Camera dei Deputati dal 22 maggio 2008.

La risoluzione sarà sicuramente presa in grande considerazione dalla Commissione che presiede e sono certo che tutti gli Stati membri promuoveranno politiche ed interventi sanitari funzionali a rispondere alle richieste avanzate nella risoluzione, con l'intento di elevare la soglia di attenzione nei confronti della patologia e porre in essere concreti interventi di politica sanitaria a livello di singolo Stato e in collaborazione con altri Stati.

Esistono specifiche politiche sanitarie che il nostro Paese intende promuovere/implementare coerentemente a queste indicazioni?

Con il precedente Ministro si era condivisa la volontà di istituire un tavolo per stabilire come organizzare/preparare una consulta dedicata ai problemi di salute pubblica correlati all'epatite C. Alla luce dei cambiamenti avvenuti, bisognerà valutare insieme al neoministro tale proposta e dividerne eventualmente delle nuove.

Crede che l'adozione di politiche concertate e condivise con tutti gli attori coinvolti nella gestione della patologia (istituzioni, pazienti, società scientifiche) possa essere una strategia vincente?

Senz'altro. Credo, in particolare, sia importante sensibilizzare le Regioni perché si attivino direttamente nel sensibilizzare a loro volta e far conoscere alla popolazione i rischi dell'epatite C, patologia spesso misconosciuta e trascurata.

Ritengo, inoltre, critico l'investimento in prevenzione. Infine, è estremamente importante programmare una focalizzazione delle campagne di informazione e di prevenzione nelle fasce di popolazione più giovani, avviando attività strutturate e sistematiche all'interno delle scuole.

Per concludere, in questo numero si parla del progetto Alleanza contro l'epatite. Come valuta questa iniziativa?

Come ho già sottolineato, è indispensabile attivarsi in varie direzioni, dalla prevenzione alla ricerca al supporto alle famiglie: la nascita di un sodalizio tra medici specialisti e pazienti epatopatici costituisce il miglior avvio auspicabile di un percorso al quale le Istituzioni guardano con grande interesse. ■ ML



CARE

Costi dell'assistenza e risorse economiche

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Antonio Federici (editor in chief),
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano,
Mara Losi, Maurizio Marceca,
Fabio Palazzo

Stampa
Arti Grafiche TRIS - Roma

Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno - Roma

Fotografie: ©2011Photos.com
©2011Dreamstime.com
Disegni: Daniela Violi

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.
Finito di stampare dicembre 2011

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it
Internet://www.careonline.it

Abbonamenti 2012
Individuale: euro 90,00
Istituzionale: euro 120,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:
Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma
(legge 675/96 tutela dati personali)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

Anziani in ospedale: la qualità delle cure lascia ancora a desiderare

National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death

An old age problem: a review of the care received by elderly patients undergoing surgery, 2010

www.ncepod.org.uk/2010report3/downloads/EESE_fullReport.pdf

Questo è un documento la cui lettura suscita depressione". Esordiscono così, senza mezzi termini, nella prefazione al loro lavoro i curatori del NCEPOD (National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death), un'indagine condotta periodicamente – a partire dal 1999 – da una commissione di esperti britannici nominata dal proprio Ministero della Salute per studiare la qualità delle cure prestate dal Servizio Sanitario Nazionale (NHS) ai pazienti anziani ricoverati in ospedale per interventi chirurgici. Il documento pubblica i risultati di uno studio osservazionale condotto nel 2008 su oltre 800 pazienti ultraottantenni deceduti entro 30 giorni dopo essere stati sottoposti negli ospedali del Regno Unito ad interventi chirurgici di vario

tipo, ma prevalentemente di carattere ortopedico o addominale (figura 1).

Gli aspetti tecnici pertinenti a ciascun caso clinico identificato sono stati analizzati in maniera approfondita attraverso tre questionari (riguardanti la pratica chirurgica, quella anestesiologica e l'organizzazione del reparto ospedaliero) e quindi valutati da un collegio di esperti secondo una graduatoria di merito che andava dalla 'buona pratica' (*good practice*) a 'meno che soddisfacente' (*less than satisfactory*).

I pazienti rientravano nei normali standard di una popolazione di questo tipo, quasi tutti (94%) con diverse comorbilità, spesso affetti da delirio o demenza, nei due terzi dei casi classificati come 'fragili'. Casi difficili, dunque, per i quali è necessaria l'adozione di misure speciali e che invece le strutture ospedaliere considerate non sembrano in grado di gestire al meglio, se è vero che alla fine solo nel 38% dei pazienti presi in considerazione il giudizio finale è stato classificato come soddisfacente (figura 2).

In particolare è stato rilevato che, malgrado le raccomandazioni del NHS, solo il 28% dei pazienti ricoverati per una frattura del femore veniva operato nei tempi raccomandati (entro 24 ore dall'ammissione), che non tutti venivano mobilitati tempestivamente dopo l'intervento

Figura 1 - Distribuzione percentuale per età e sesso degli 800 pazienti ultraottantenni deceduti entro 30 giorni dopo essere stati sottoposti negli ospedali del Regno Unito ad interventi chirurgici prevalentemente di carattere ortopedico o addominale tra l'aprile e il giugno 2008.

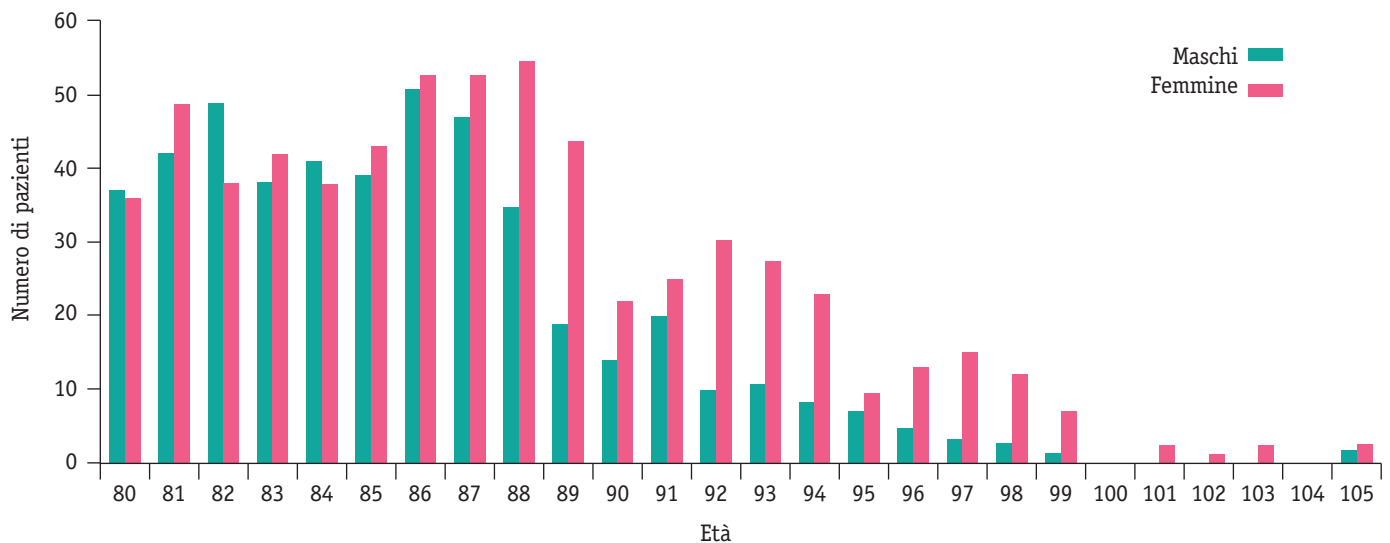
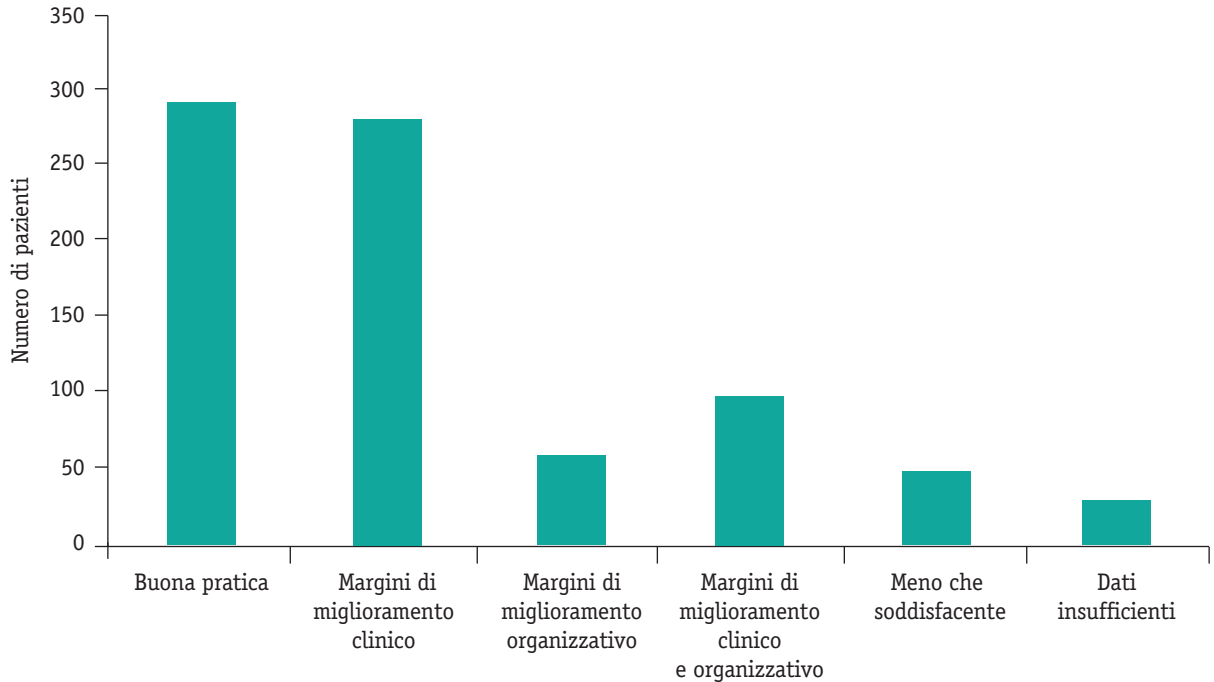


Figura 2 - Valutazione complessiva delle cure alle quali sono stati sottoposti 800 pazienti ultraottantenni ricoverati negli ospedali del Regno Unito tra l'aprile e il giugno 2008 e deceduti entro 30 giorni dopo essere stati sottoposti ad interventi chirurgici di vario tipo, ma prevalentemente di carattere ortopedico o addominale.



e che in oltre il 50% dei casi il malato veniva visitato da uno specialista solo molto tempo (>12 ore) dopo il ricovero. Infine, è emerso che il 20% degli ospedali pubblici e il 46% delle cliniche private non disponeva in loco di uno specialista in geriatria e che quasi il 90% delle strutture sanitarie non aveva predisposto un protocollo standardizzato di valutazione medica del paziente prima dell'intervento.

Il documento fornisce infine una serie di raccomandazioni da adottare ai fini di una buona pratica clinica, che riguardano la valutazione dello stato nutrizionale, delle numerose comorbidità presenti nel paziente anziano, il controllo dei farmaci assunti, il trattamento del dolore, la valutazione della pressione arteriosa e dell'equilibrio idroelettrolitico: aspetti, a ben vedere, di quella che viene considerata universalmente una buona routine clinica che ogni medico internista dovrebbe essere preparato ad effettuare.

In un sistema sanitario che si appresta a fronteggiare un numero sempre crescente di ultraottantenni (destinato presumibilmente a raddoppiare nei prossimi 25 anni), sembra quindi opportuno suggerire la necessità che tutti i medici o aspiranti tali – specie se impegnati in strutture ospedaliere e indipendentemente dal loro profilo professionale – vengano

adeguatamente 'formati' per fornire prestazioni cliniche di buon livello ai pazienti anziani. Senza trascurare ovviamente l'importanza che ha, in questo contesto, la presenza di un team multidisciplinare provvisto della necessaria esperienza gestionale in ambito geriatrico. ■ GB



Qualità e risparmio: un connubio possibile?

Marshall M. Ovreteit J

Can we save money by improving quality?

Qual Saf Health Care 2011; 20 (4): 293-296

Dopo anni di crescita senza precedenti il National Health Service (NHS) inglese si trova a fronteggiare un'importante sfida di carattere economico-finanziario. La situazione inglese non è unica, visto che anche numerosi altri sistemi sanitari dovranno affrontare la stessa prova e molto probabilmente i tagli che il comparto sanitario dovrà compiere saranno onerosi. La sfida comune a tutti è "fare di più con meno" senza impattare sui livelli significativi di qualità raggiunti nell'ultimo decennio, possibilmente utilizzando questo momento storico come un'opportunità. La risposta a questa crisi finanziaria dovrà essere diversa da quelle del passato: troppo spesso sono stati effettuati tagli indiscriminati senza considerare i costi in un'ottica di lungo periodo, il più delle volte con l'unico risultato di risparmiare poco ed irritare molto il personale sanitario. L'imperativo per il NHS inglese è quello di risparmiare 15-20 miliardi di sterline nei prossimi 4 anni: questo obiettivo richiederebbe almeno un tasso di crescita pari al 7%. Lo studio utilizza le evidenze presenti in letteratura per valutare l'impatto che possono avere i progetti di miglioramento della qualità sulla riduzione dei costi; in particolare il lavoro presenta vari esempi di inefficienza, di interventi inappropriati ed errori evitabili.

LE AZIONI DA COMPIERE

Gli autori, sulla base della letteratura internazionale, hanno evidenziato le azioni da compiere, classificandole in 4 grandi aree:

- a. miglioramento nell'allocazione delle risorse;
- b. riorganizzazione dei processi organizzativi;
- c. riorganizzazione dei processi clinici;
- d. erogazione di migliori prestazioni.

In corrispondenza di tali aree sono stati stimati i conseguenti risparmi. In particolare, l'efficien-

za allocativa potrebbe essere raggiunta con un miglior sistema di prioritizzazione dei servizi, con la riduzione di ospedalizzazioni non pianificate, con l'utilizzo di programmi sanitari che risultano più costo-efficaci, con una maggiore integrazione nelle cure e una più completa assistenza di fine vita. Per quanto concerne la riorganizzazione dei processi gestionali e clinici, si fa riferimento ad un miglior utilizzo delle proprietà immobiliari e della produttività dell'intero staff coinvolto nei processi organizzativi, così come sarebbe auspicabile la riduzione della durata della degenza e il tasso di riammissioni nelle strutture ospedaliere.

Infine, la qualità delle prestazioni erogate potrebbe migliorare in maniera esponenziale se si riducessero le infezioni ospedaliere, se si evitassero errori farmacologici e se si implementassero le linee guida del National Institute of Clinical Excellence (NICE).

LA CONDIVISIONE DEGLI OBIETTIVI

L'evidenza prova anche, d'altro canto, che approcci migliorativi che sembrano risolutivi 'sulla carta', raramente hanno lo stesso effetto nella realtà e quando sono applicati su larga scala.

Gli autori si trovano a concludere che i miglioramenti possono essere conseguiti solo se è presente un adeguato supporto all'interno dell'organizzazione che si vuole cambiare; non solo, è necessario dare priorità a quelle aree dove c'è evidenza sia del costo delle inefficienze sia dell'efficacia degli interventi. Inoltre l'implementazione risulta fondamentale: non è possibile pensare che le buone idee possano funzionare senza una leadership motivata al cambiamento e volta alla creazione di un ambiente favorevole, in cui il coinvolgimento attivo dei clinici è fondamentale. Infine, quando si inizia un progetto di miglioramento della qualità e di contenimento dei costi è necessario pensare sin dalla fase di progettazione a come questa iniziativa possa essere estesa a tutta l'organizzazione e chiarire fin dall'inizio quali risparmi comporterà il nuovo progetto condividendo tali obiettivi con tutte le parti chiamate in causa.

Letizia Orzella

Arresto cardiaco: in pubblico è meglio

Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C et al
Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home

N Engl J Med 2011; 364: 313-321

La principale causa di morte improvvisa per arresto cardiaco è rappresentata da eventi aritmici, prevalentemente di tipo tachiaritmico, come la fibrillazione ventricolare. È noto che questo grave evento si può verificare, in maniera completamente imprevedibile, in soggetti con cuore strutturalmente sano ed apparentemente in buona salute, ma è più frequente in individui già affetti da malattia cardiaca, con precedenti episodi morbosi acuti.

Uno studio molto interessante, condotto negli Stati Uniti ed in Canada su un ampio campione di popolazione che aveva presentato un arresto

cardiaco non conseguente ad eventi traumatici, è stato recentemente pubblicato sulle pagine del *New England Journal of Medicine*. Scopo dello studio era quello di valutare l'eventuale sottostante alterazione del ritmo cardiaco nei soggetti con arresto cardiaco e la loro sopravvivenza in rapporto al luogo in cui si è verificato l'evento (in ambiente privato o pubblico) e all'utilizzo da parte dei soccorritori di defibrillatori automatici esterni (DAE).

Il beneficio offerto dalla disponibilità e dal corretto utilizzo dei DAE sulla sopravvivenza è stato ancora una volta confermato, con la consapevolezza che il loro impiego particolarmente precoce è in grado di ridurre in maniera sensibile anche i possibili esiti invalidanti. La presenza di personale non strettamente sanitario testimone dell'evento drammatico nella casistica esaminata è stata abbastanza elevata (39%), ma non altrettanto quella del personale medico d'emergenza; elevato è stato il riscontro di una sottostante significativa alterazione del ritmo

Profili di rischio cardiovascolare e attività fisica

Issa JD, Jessica K. Paulus, S

Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events. systematic review and meta-analysis

JAMA 2011; 305: 1225-1233

La pratica regolare dell'attività fisica determina un miglioramento costante delle condizioni psicofisiche degli individui e dello stato di salute generale con un profilo di rischio di malattia nei soggetti attivi ridotto rispetto alla popolazione sedentaria. Alcuni studi hanno anche riportato come in una popolazione di individui con un grado di regolare attività fisica e condizioni di buona capacità funzionale vi sia un tasso di mortalità e morbilità generale più basso.

È noto, per esempio, come un'attività fisica regolare e costante sia in grado di ridurre il profilo di rischio cardiovascolare, modificando favorevolmente alcuni singoli indicatori di rischio come colesterolemia, pressione arteriosa, peso corporeo, abitudine al fumo, profilo glicemico.

Vi sono di contro segnalazioni di come un esercizio fisico intenso possa rappresentare un rischio per la salute, rischio che potrebbe essere considerato limitato per soggetti sani e più elevato per chi è affetto da patologie clinicamente silenti o a bassa espressione clinica e comunque in una popolazione di età più avanzata.

In tal senso gli obiettivi principali di un impegno sanitario nel limitare gli effetti nocivi dell'attività fisica sono oggi prevalentemente rivolti ad individuare correttamente e precocemente quelle condizioni di malattia misconosciute, spesso silenti e subdole, che possono avere come prima espressione clinica un evento fatale o comunque di marcata gravità.

A questo è giusto affiancare una corretta prescrizione dell'esercizio fisico, anche secondo le condizioni e l'età dell'individuo, evitando eccessi non certo salutari e pratiche talora intrinsecamente a rischio o pericolose per uno scarso allenamento al tipo o intensità di sforzo. Una recente metanalisi di alcuni studi rivolti a determinare se l'esercizio fisico episodico e l'attività sessuale possano rappresentare un fattore trigger di eventi cardiaci gravi in misura determinante è stato pubblicato sulle pagine della rivista JAMA, valutando 10 studi che avevano preso in considerazione l'attività fisica come trigger di eventi cardiaci, 3 che avevano considerato invece l'attività sessuale come trigger ed uno en-

cardiaco (fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare senza polso, presente rispettivamente nel 60% degli arresti cardiaci in ambito pubblico e nel 35% degli arresti in ambito domiciliare).

L'utilizzo del DAE rispetto al numero totale di eventi non è stato molto frequente, attestandosi intorno al 2% nel caso di testimoni occasionali dell'evento. In presenza di tachiaritmia ventricolare accertata l'uso è invece stato più significativo (60% in caso di personale non sanitario e 38% in caso di personale medico di emergenza). La presenza di testimoni, come prevedibile, ha influenzato in modo significativo la prognosi, valutata come sopravvivenza a breve termine, sia nei pazienti con arresto cardiaco in ambito domiciliare sia in quelli in ambiente pubblico.

Influente è stata anche la presenza di personale medico addestrato all'emergenza ed all'utilizzo di DAE, ma soprattutto la disponibilità di DAE. Si è osservata una percentuale di

sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale nettamente più elevata nei soggetti con arresto in ambiente pubblico piuttosto che domiciliare (in totale 20% versus 8%); nel caso di corretto utilizzo di DAE la sopravvivenza è risultata del 42%.

Fortunatamente anche la percentuale di arresto cardiaco con aritmia cardiaca trattabile con defibrillazione è stata più elevata in ambito pubblico rispetto a quello domiciliare. Le principali conclusioni pratiche deducibili dall'esame dei dati riportati evidenziano che la migliore strategia di intervento in tale ambito, più che privilegiare la diffusione di apparecchi DAE in ambiente domiciliare, deve essere indirizzata ad incrementare il numero di personale non strettamente medico addestrato a manovre di rianimazione cardiopolmonare e defibrillazione automatica in ambito pubblico e che, sempre in tale ambito, debba essere garantita una sempre maggiore disponibilità di apparecchi di DAE. ■ CA

trambe le condizioni e come effetti l'infarto miocardico acuto o la morte improvvisa o la sindrome coronarica acuta. Senza voler attribuire indizi di colpevolezza non giustificati e pur riconoscendo i ben noti effetti protettivi di una regolare attività fisica è stato messo in evidenza che sia l'esercizio fisico episodico che l'attività sessuale sono associati ad un maggior rischio di infarto miocardico (rischio relativo di 3,45 per attività fisica e 2,70 per attività sessuale) e di morte cardiaca improvvisa (rischio relativo di 4,98 per attività fisica).

Tale rischio non è comunque ritenuto elevato, anche in quanto riferito ad una durata limitata nel tempo per entrambi i tipi di attività, ed inoltre è risultato significativamente più basso: questo può essere un elemento molto confortante nella popolazione dedita con più regolarità all'esercizio fisico e con grado di capacità funzionale più elevato. Questi dati non devono generare ingiustificato allarmismo né tendenze a vietare o limitare l'attività fisica, o ancor più l'attività sessuale, ma semmai a suggerire corretti comportamenti nell'esecuzione dell'esercizio e raccomandare la pratica regolare di una attività fisica di medio-alto livello di intensità con raggiungimento di un buon grado di capacità fisica a fronte di un esercizio occasionale intenso, svolto non regolarmente ed in modo non continuativo, che potrebbe comportare più rischi che benefici. ■ CA



Tassi di riospedalizzazione a trenta giorni: variabilità in base alla razza e al luogo di assistenza

Joynt KE, Orav EJ, Jha AK

Thirty-day readmission rates for Medicare beneficiaries by race and site of care

JAMA 2011; 305 (7): 675-681

Hernandez AF, Curtis LH

Minding the gap between effort to reduce readmissions and disparities

JAMA 2011; 305 (7): 715-716

Le disparità razziali nell'assistenza sanitaria sono state già ampiamente documentate dalla letteratura internazionale. La riduzione delle riospedalizzazioni, considerando l'etnia come variabile principale, è diventata invece una questione primaria perché consentirebbe di aumentare la qualità e contemporaneamente ridurre i costi, anche se ancora poco si conosce circa le disparità in questa area specifica. Obiettivo del lavoro è quello di individuare se le disparità razziali in tema di riammissioni in ospedale esistono e se sono associate a caratteristiche specifiche delle strutture che erogano prestazioni sanitarie.

METODI

Sulla base dei database amministrativi di Medicare sono state analizzate le riammissioni in ospedale a 30 giorni dopo un ricovero per infarto acuto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio e polmonite, nel periodo 1 gennaio 2006-30 novembre 2008. L'outcome primario è l'odds aggiustato per il rischio di riammissione a 30 giorni. Per l'aggiustamento è stato utilizzato l'indice di comorbidità di Charlson. I pazienti, suddivisi fra neri e bianchi, sono stati stratificati a seconda del tipo di struttura (presidio ospedaliero, ospedale di eccellenza) in cui è stato effettuato il ricovero per infarto, scompenso cardiaco congestizio o polmonite. È stata condotta una regressione logistica individuando vari modelli per stimare la relazione fra i gruppi di pazienti e il rischio di riospedalizzazione, usando solo l'età (modello 1) o il *risk adjustment scheme* (modello 2), aggiungendo la destinazione del paziente post-ricovero e durata della degenza (modello 3), includendo le caratteristiche dell'ospedale (modello 4), aggiungendo la proporzione di pazienti di Medicaid come proxy della proporzione di pazienti poveri (modello 5).

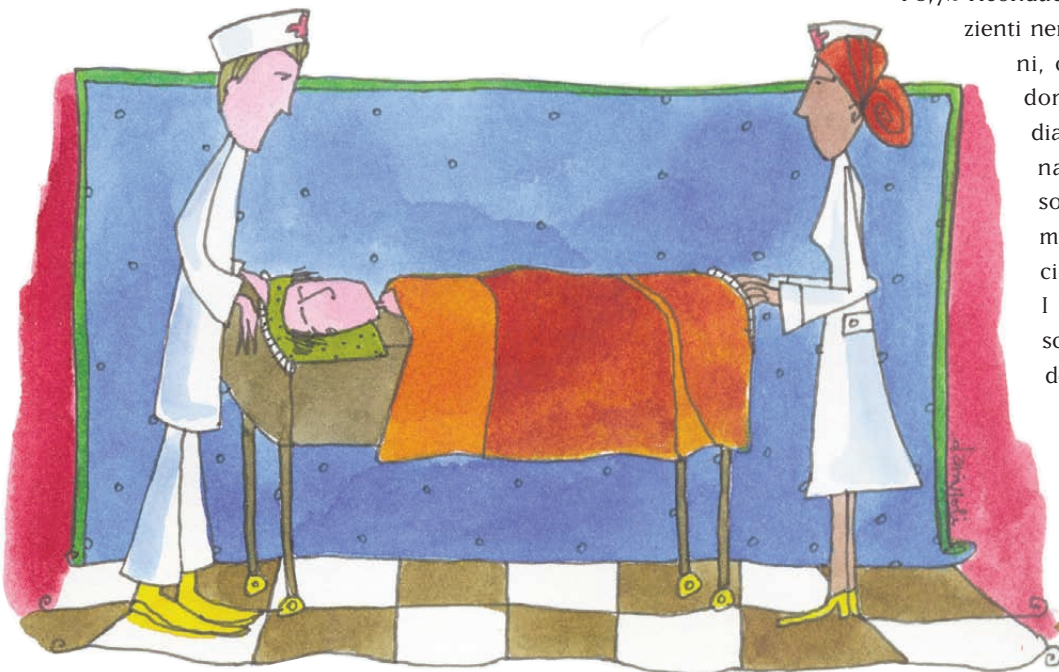
RISULTATI

Le dimissioni del campione nel periodo di studio sono complessivamente 3.163.011, di cui l'8,7% riconducibile a pazienti di colore. I pa-

zienti neri sono generalmente più giova-

ni, con una maggiore presenza di donne e più soggetti a soffrire di diabete, ipertensione, malattie renali infantili ed obesità, mentre sono meno frequenti malattie polmonari croniche, problemi cardiaci e depressione.

I pazienti neri presentano un rischio di riammissione a 30 giorni del 13% più elevato dei bianchi e i pazienti dimessi da piccoli ospedali hanno un rischio di riammissione pari al 23% maggiore di quelli dimessi da un ospedale di eccellenza. Aggiungendo al modello di base tutte le altre variabili (ovvero applicando tutti i



modelli descritti nei metodi) i risultati sono molto simili.

CONCLUSIONI

Gli autori confermano che le disparità esistono e che sono comprovate da tassi di riospedalizzazione per i pazienti di colore maggiori del 13% rispetto a pazienti bianchi. Non è tuttavia chiaro il perché queste disparità sussistano. Una possibile spiegazione potrebbe essere dovuta a fattori esterni all'ospedale: le patologie croniche richiedono un'assistenza ambulatoriale post-ricovero molto attenta, che potrebbe non esserci nel caso di pazienti poveri o poco sensibili a utilizzare trattamenti in grado di prevenire futuri ricoveri.

Gli autori concludono che erogare incentivi finanziari alle strutture ospedaliere sulla base dei tassi di riammissione potrebbe penalizzare non poco gli ospedali più piccoli e di conseguenza aumentare ancora di più le differenze nella qualità dell'assistenza. Questa è la stessa

conclusione a cui arrivano anche Hernandez e Curtis nel loro editoriale. Il lavoro del 2003 dell'Istituto di Medicina "Unequal treatment: confronting racial and ethnic disparities in health care", mette in rilievo proprio il problema delle ineguaglianze: i pazienti di colore ricevono cure nelle strutture che erogano assistenza di qualità più scadente e questo crea un circolo vizioso, poiché una peggiore assistenza in ospedale porta inevitabilmente ad una riospedalizzazione. A tale proposito è importante che gli incentivi finanziari alle strutture sanitarie tengano conto, oltre che dei parametri di tipo strutturale e sanitario, anche di variabili di tipo socioeconomico. Solo un nuovo sistema di assistenza sanitaria, che tenga in considerazione la qualità dell'assistenza correlata alle variabili demografiche, strutturali e sociosanitarie, potrebbe ridurre le disparità e i miglioramenti nella qualità potrebbero essere condivisi da tutti, nessuno escluso.

Letizia Orzella

Health Technology Assessment È UNA PAROLA.

A chi compete, in che consiste, a che livello svolgerlo, con quali strumenti.

Guarda le interviste su **CARE Online**

www.careonline.it

Marco Marchetti

Tom Jefferson

Andrea Messori

Marina Cerbo

Alessandro Liberati

Gerardo Mancuso



HTA: l'importanza del lavoro di squadra

La complessità dell'HTA

HTA a braccetto dell'EBM

Verso una cultura dell'HTA

Health Technology Assessment in Italia

Educare alla valutazione

EPATITI VIRALI E SISTEMI SANITARI

STRATEGIE DI INTERVENTO E ASPETTATIVE PER IL FUTURO

Le epatiti virali costituiscono un'emergenza sanitaria sotto diversi profili di analisi: clinicosanitaria, economica, sociale. Nel maggio 2010 l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nella risoluzione 63.18, ha riconosciuto tale emergenza ed esortato gli Stati membri ad organizzarsi tra loro ed internamente per mettere a punto azioni dedicate. Molti altri Paesi in Europa e nel mondo si sono già mossi in questa direzione, definendo piani strategici ad hoc per gestirla. Ma cosa sta accadendo nel nostro Paese? Cosa è stato fatto, cosa è urgente fare e quali le principali sfide da vincere? In questo dossier alcune importanti risposte di **Antonio Gasbarrini** e **Ivan Gardini**, rispettivamente Presidente FIRE e EpaC, ed entrambi fondatori della neonata Alleanza contro l'Epatite.

Epatiti: nasce un'alleanza tra medici e pazienti

Lo scorso 24 novembre 2011 è ufficialmente nata un'alleanza tra medici e pazienti (Alleanza contro l'Epatite, ACE), rappresentati rispettivamente da FIRE Onlus (Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia), con il supporto scientifico di AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato), ed EpaC Onlus (Associazione di pazienti epatopatici).

Questa nuova Alleanza è un'iniziativa nata dalla volontà di aumentare la consapevolezza delle istituzioni e dei cittadini sul problema delle infezioni virali da virus B e C nel nostro Paese. L'Italia infatti ha il primato europeo nell'infezione da virus C, con oltre 1,5 milioni di persone infette, e tra le più elevate mortalità europee per quanto riguarda cirrosi epatica e tumore del fegato da epatite C o B. Tali infezioni virali inoltre sono la causa di oltre il 70% dei trapianti di fegato e combatterle porterebbe ad un crollo dell'uso di organi per tale patologia.

L'attenzione verso tali infezioni è ancor più fondamentale in questo periodo storico per almeno due ordini di motivi:

1. ridurre i trapianti significa rendere disponibili organi per altre importanti indicazioni;
2. la disponibilità di nuove terapie per l'epatite C (vedi il paragrafo sulle Innovazioni farmacologiche a pag 12) rappresenta una grande speranza per migliaia di pazienti con HCV, ma pone anche un problema di sostenibilità cui occorre necessariamente far fronte. Proprio per questo motivo è importante che le istituzioni arrivino preparate a questa vera e propria sfida per il sistema sanitario, fatta della ricerca di delicati equilibri tra appropriatezza e sostenibilità.

Nel Manifesto di *Alleanza contro l'Epatite* medici e pazienti han-

no puntualizzato le priorità in campo epatologico in Italia e le richieste di cui si fanno portavoce:

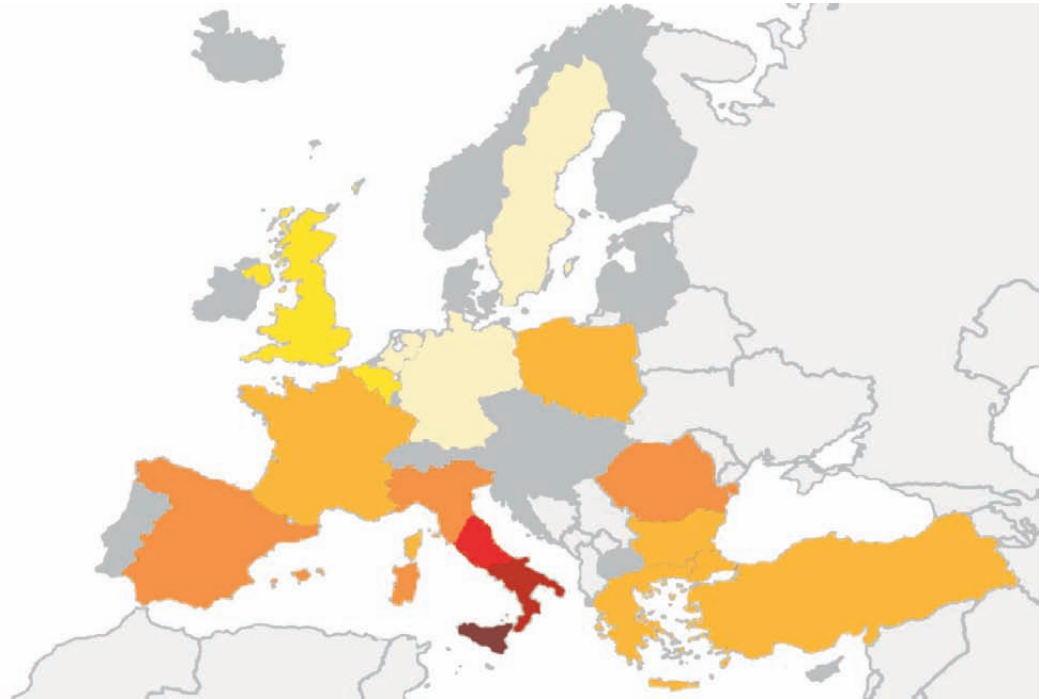
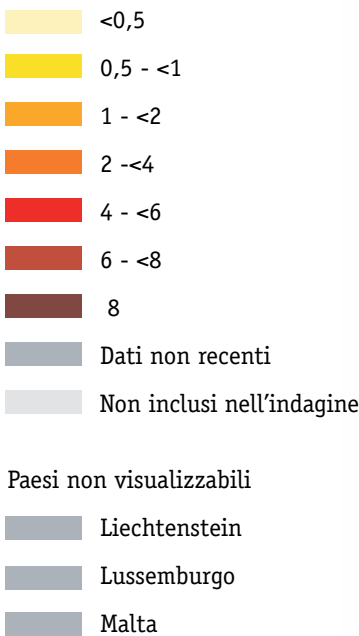
- la celebrazione istituzionale della Giornata Mondiale delle Epatiti, secondo le indicazioni della risoluzione OMS;
- la nomina di una 'Consulta Permanente per l'Epatite' (gruppo ristretto che coinvolga esperti nazionali di epatiti virali appartenenti a istituzioni, pazienti, medici, cittadini) con il compito di redigere un Piano Nazionale Triennale di attività sulle epatiti virali e di sorvegliare sul suo corretto svolgimento;
- l'adozione urgente di uno specifico piano di azione sulle epatiti virali basato sulle raccomandazioni della Consulta: tra esse, l'inserimento delle epatiti nei Piani Sanitari Nazionali e Regionali di Prevenzione;
- l'approvazione in tempi rapidi dei farmaci innovativi per tutti i pazienti con epatite cronica da HCV, potenzialmente candidabili a un trattamento antivirale, ponendo particolare attenzione alle 'special population' ovvero ai sottogruppi di pazienti ad alto rischio (cirrosi, in lista di attesa per il trapianto, trapiantati di fegato, co-infetti, etc.), che non possono aspettare, creando percorsi di 'early access';
- lo stanziamento di fondi destinati alla ricerca sulle epatiti finalizzati a studi di epidemiologia clinica nazionale e sulle diverse realtà geografiche, che forniranno il reale quadro dell'epidemiologia nel nostro Paese.

Alleanza contro l'Epatite chiede alla popolazione italiana sensibile al problema di sottoscrivere il Manifesto (disponibile sul sito www.alleanzacontroepatite.it) in modo da sensibilizzare l'opinione pubblica* e le Istituzioni.

Le prime reazioni istituzionali, seguite alla presentazione dell'Alleanza lo scorso 24 novembre 2011 in Senato, sono state decisamente positive e lasciano molto ben sperare per il futuro. Il Senatore Ignazio Marino ha sottoscritto il Manifesto di Alleanza contro l'Epatite e si è impegnato: "a trasformare i punti del Manifesto contro le epatiti, promosso dall'Alleanza contro l'Epatite (ACE), in un disegno di legge"; il Senatore Tomassini ha sottolineato che i dati epidemiologici italiani sulle epatiti e sulle conseguenti complicanze rendono necessari interventi mirati a sostegno degli ammalati e che la XII Commissione Igiene e Sanità del Senato (e l'Associazione Parlamentare per la Tutela e la Promozione del Diritto alla Prevenzione) considerano questa lotta un impegno che merita attenzione particolare da parte delle Istituzioni".

*Cittadinanzattiva e Giorgio Barbarini, referente nazionale patologie correlate alle dipendenze di FeDerSerD, hanno già sottoscritto il Manifesto ACE e ne condividono le finalità.

Le cause delle malattie epatiche: HCV



I dati dell'epatite B e C

I dati pubblicati nel *Libro Bianco AISF 2011* e nel *Technical Report Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies* dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) mostrano una dettagliata analisi dell'impatto epidemiologico-clinico e dei costi legati alle epatopatie in Europa e indicano il triste primato del nostro Paese in termini di numero di soggetti HCV positivi e di mortalità per tumore primitivo del fegato (HCC).

Negli studi disponibili, la prevalenza di soggetti anti-HCV positivi in Italia è generalmente maggiore del 3% nei soggetti nati prima del 1950 e aumenta progressivamente con l'età. La prevalenza d'infezione da HCV è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani e vi è una maggiore presenza di soggetti infetti nelle aree meridionali ed insulari rispetto a quelle del centro-nord. Un recente studio nel nord Italia, in provincia di Brescia Vallecamonica-Sebino, ha tuttavia mostrato un'elevata prevalenza, pari al 2,6%-2,9%, anche nei soggetti di età compresa tra 35 e 55 anni. Il *Technical Report* dell'ECDC conferma la maggiore prevalenza nelle aree meridionali ed insulari e la forte variabilità nelle diverse aree della penisola (dall'8% al 2%).

Per quanto riguarda l'epatite B, anche la prevalenza di soggetti HBsAg positivi è molto variabile (0,7%-1,6%) tra aree geografiche. Certamente, la prevalenza dell'infezione da HBV in Italia ha subito negli ultimi anni un importante decremento in ragione dell'introduzione nel 1991 della vaccinazione obbligatoria per i neonati e gli adolescenti, che ha portato alla copertura vaccinale della maggior parte degli Italiani nati dopo il 1979.

La vaccinazione dei gruppi a rischio ha mostrato invece un'ottima efficacia tra gli operatori sanitari, ma non ha determinato un'efficace copertura di altre categorie a rischio (conviventi di portatori del virus, soggetti con attività sessuale promiscua, etc.), tra le quali si verificano ancora oggi la maggior parte dei nuovi casi di epatite B. Tuttavia, la prevalenza dell'infezione cronica da HBV è aumentata negli ultimi 5 anni e un significativo contributo è stato dato da gran parte della popolazione immigrata proveniente da aree ad endemia intermedia o elevata, quali l'Est Europa e l'Africa: si può stimare che oggi in Italia siano presenti, oltre ai portatori di HBsAg italiani, dai 125.000 ai 330.000 portatori di HBsAg immigrati.

L'epatocarcinoma nella realtà italiana insorge in larghissima prevalenza su un fegato già cirrotico (oltre il 90% dei casi) a differenza di quanto avviene nel continente africano ed in quello asiatico, dove si osserva un'elevata incidenza di HCC su fegato cosiddetto sano. Secondo l'ISTAT, i dati di prevalenza al 18 gennaio 2006 mostravano che in Italia 21.416 persone (14.781 maschi e 6.335 femmine) avevano sviluppato, nel corso della vita, una diagnosi di tumore epatico: questo si traduce in una prevalenza di circa 37 casi (53 maschi e 22 femmine) ogni 100.000 abitanti. Come è stato detto, emerge, più che un chiaro gradiente geografico, una notevole variabilità geografica tra aree italiane. In Italia i tassi di prevalenza si sovrappongono abbastanza fedelmente ai tassi di incidenza e l'HCC è il 5° tumore per mortalità in Italia. Dati ISTAT 2008 riferiti al contesto nazionale indicano più di 20.000 decessi/anno a causa di epatite cronica, cirrosi e tumore del fegato, evidenziando l'impatto che le malattie del fegato hanno sul Sistema Sanitario Nazionale, sulla società e sulle famiglie

italiane, oltre che sui singoli individui affetti da epatite e complicanze correlate.

I costi per il Sistema Sanitario Nazionale, e quindi per i singoli Sistemi Sanitari Regionali, sono di conseguenza molto elevati.

È evidente che le epatiti virali B e C, in particolare la seconda, rappresentano non solo un problema di ordine clinico-medico, o di sanità pubblica, ma un problema sociale con un serio impatto sul rapporto quotidiano della persona che si scopre positiva con il mondo che la circonda. L'ambito sociale è normalmente composto dalla sfera affettiva, familiare, dall'ambito lavorativo, dal rapporto con altre persone nella vita quotidiana.

La qualità di vita (QoL) correlata alla salute può essere definita come il grado di soddisfazione o di benessere per la propria vita in rapporto allo stato di salute e allo stato funzionale. È un insieme di reazioni dipendenti dalla sensibilità del singolo individuo, variabili pertanto da un soggetto all'altro.

Nelle persone affette da questa patologia assistiamo ad una perdita progressiva di autonomia, intesa sia come capacità di lavorare ed essere autonomi finanziariamente, sia come capacità di compiere alcuni atti della vita quotidiana.

Le innovazioni farmacologiche

Boceprevir e telaprevir, approvati nel maggio scorso dall'FDA e più recentemente dall'EMA, sono ora al vaglio delle Agenzie regolatorie nazionali, AIFA compresa). I nuovi farmaci, in associazione al trattamento già disponibile a base di (PEG-)interferone e ribavirina, andranno a costituire la triplice terapia: nuovo trattamento per la sottopopolazione di pazienti HCV positivi del genotipo 1 non-responder alla terapia standard. La triplice terapia, con l'introduzione degli inibitori di proteasi di prima generazione, aumenterà la percentuale di successo dei trattamenti oltre il 70%.

Antonio Gasbarrini¹ e Ivan Gardini²

¹Presidente FIRE Onlus, Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia; ²Presidente EpaC Onlus, Associazione di pazienti epatopatici

FONTI

Risoluzione OMS EB126.R6 del 21 maggio 2010.

Libro Bianco AISF 2011: Proposta per un piano nazionale per il controllo delle malattie epatiche. Definizione ambiti e possibili interventi.

ECDC Technical Report Hepatitis B and C in the EU neighborhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010.

Primo Workshop di Economia e Farmaci in Epatologia (WEF-E 2011): Dalle epatiti all'epatocarcinoma. Epidemiologia e costi associati, giugno 2011.

Epatiti Summit 2010: Un'emergenza sommersa: opinioni e strategie a confronto, luglio 2010.

Epatite C: le problematiche più urgenti e i cambiamenti in atto secondo l'EpaC

A colloquio con **Ivan Gardini**

Presidente EpaC Onlus,

Associazione di pazienti epatopatici

Qual è la previsione dell'Associazione EpaC per il prossimo decennio alla luce dei cambiamenti in atto sia sul versante politico-istituzionale, con la recente risoluzione OMS, sia degli ultimi progressi scientifici, con l'individuazione di trattamenti assolutamente innovativi per la cura delle epatiti?

Negli ultimi due-tre anni abbiamo assistito a un progressivo interesse da parte delle istituzioni mondiali ed europee verso le epatiti virali grazie a un'attenta e sistematica attività di sensibilizzazione svolta dalla Federazione Europea Pazienti Epatopatici (ELPA) e World Hepatitis Alliance (WHA), organizzazioni di cui siamo parte attiva. L'attività è iniziata cinque anni fa dalla Federazione ELPA con l'intento di sensibilizzare le istituzioni europee a diversi livelli (DG Sanco, Parlamento europeo, Ecdc, etc.) sul problema delle epatiti. L'organizzazione della Giornata Mondiale dell'Epatite ha avuto un ruolo fondamentale nel sensibilizzare molti governi e *decision maker* della salute pubblica. Tutte queste attività sono culminate lo scorso anno nella risoluzione OMS 63.18, con la quale le epatiti sono state finalmente riconosciute come un problema sanitario di rilevanza mondiale, nei confronti del quale tutti i governi sono chiamati ad adottare politiche mirate a ridurre il peso che esse hanno sulla società. L'OMS, a tal fine, include nella risoluzione un elenco dettagliato e completo delle aree nelle quali i governi dovrebbero intervenire, fornendo una traccia molto chiara di cosa dovrebbe essere fatto.

Contemporaneamente a questo mutamento di contesto politico-istituzionale nell'approccio alla patologia si sta verificando, da un punto di vista strettamente scientifico, una vera e propria rivoluzione nella cura dell'epatite C: non solo con l'approvazione da parte dell'EMA di due nuove molecole, che ci auguriamo saranno presto commercializzate in Italia, ma anche con lo sviluppo in corso di un gruppo di nuove molecole, (cd. di seconda generazione) dall'elevato potenziale curativo, in grado di accorciare drasticamente la durata dei trattamenti e con meno effetti collaterali. Tutto ciò fa ben sperare per il futuro. In particolare, ci si può aspettare ragionevolmente che tra 5-10 anni la maggior parte dei pazienti potrà guarire. Cosa impensabile anche solo tre anni fa.

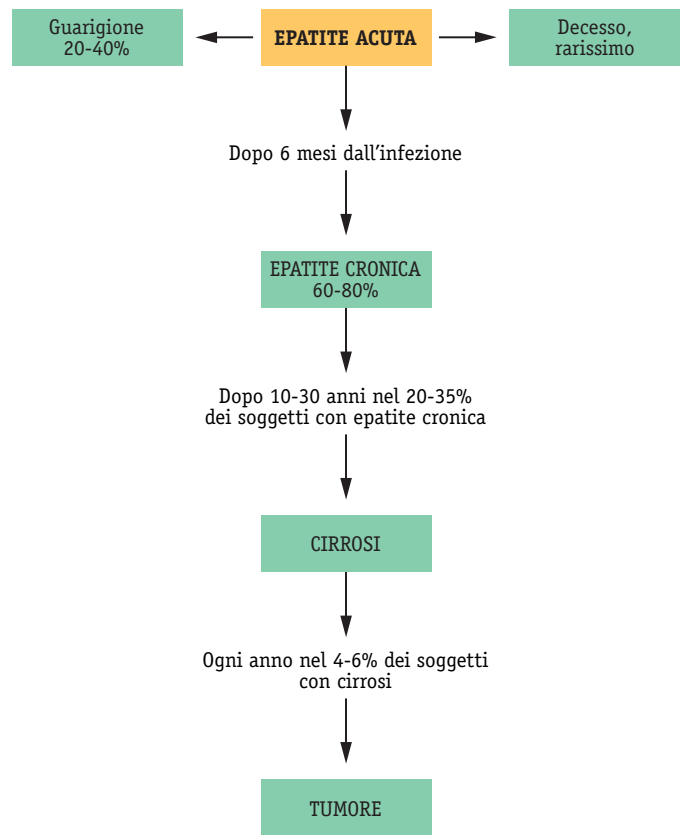
Quali sono, invece, le problematiche più urgenti da affrontare secondo l'Associazione?

Abbiamo individuato due aree. La prima è quella della sostenibilità. I nuovi trattamenti – oltre ad aumentare i tassi di guarigione – eleveranno sensibilmente il costo della terapia. Si parla di cifre importanti e, in presenza di vincoli di risorse stringenti, i medici si vedranno costretti verosimilmente a selezionare il paziente da curare, basandosi purtroppo su valutazioni prevalentemente di natura economica. Secondo noi far slittare e rimandare delle terapie è una lesione del diritto alla salute. Di fatto, i nuovi farmaci per l'epatite C consentono di eradicare il virus, curare un'infezione e bloccare l'evoluzione della malattia. La naturale e già documentata conseguenza è un abbattimento dei costi di gestione e di ospedalizzazione di una patologia cronica come l'epatite e delle sue temibili complicanze (cirrosi, tumore e trapianto) e un drammatico incremento della qualità e quantità di vita guadagnati dal paziente.

Il desiderio dell'Associazione è che siano trovate le risorse per curare tutti i pazienti, creando una parità di accesso al trattamento, al netto della discrezionalità del medico, ovvero nel rispetto delle scelte mediche operate dal professionista. Laddove ci siano controindicazioni è palese che la terapia non può avere luogo. Se però non ci sono controindicazioni, non ci sono ragioni condivisibili per limitare la cura. La stessa letteratura scientifica evidenzia che un trattamento precoce è direttamente correlato a tassi superiori di guarigione.

Lo scenario è un po' complesso ed è chiaro che come associazione cercheremo di convincere le autorità politiche e le istituzioni sanitarie a stanziare quante più risorse possibili per la cura ed il trattamento delle epatiti. D'altra parte, non si può escludere che la scarsità di fondi potrebbe costituire la base per costose e snervanti migrazioni dei pazienti in cerca del centro o del medico che prescriva la terapia. Una caccia al tesoro in piena regola. Secondo problema critico – e per l'Associazione ancora più importante del primo – è la ridotta o assente sperimentazione clinica nelle cosiddette *special population*, ovvero gruppi di pazienti particolarmente a rischio come pazienti trapiantati, co-infetti, intolleranti all'interferone, con cirrosi avanzate, per i quali le sperimentazioni cliniche sono rimandate alle fasi prossime o successive all'autorizzazione al commercio del farmaco. Questi pazienti hanno poco tempo a disposizione. Se non bloccano la malattia in tempo dovranno confrontarsi con il trapianto di fegato o con sofferenze terminali inenarrabili indotte dallo scompenso del fegato. Vivere o morire, con poco tempo a disposizione. Solo un cambio di priorità nel disegnare i trial clinici e gli *early access program* può salvare delle vite umane. Proprio per questo motivo, come Federazione ELPA, da alcuni anni siamo in contatto con l'EMA e con le aziende farmaceutiche a livello internazionale e nazionale per fare in modo che nelle prime sperimentazioni di fase 3 si includano questi particolari gruppi di pazienti. Questo è il nostro impegno e ci piacerebbe dividerlo con altri attori chiave come l'AIFA e le società scientifiche. Da questi attori potremmo avere un valido aiuto, per esempio, attraverso la sburo-

Evoluzione e complicanze dell'epatite C



cratizzazione dei comitati etici nonché attraverso il coinvolgimento attivo dei pazienti nei processi decisionali. A livello europeo abbiamo già un dialogo aperto e costruttivo con l'EMA, attraverso l'EASL, e ci piacerebbe replicare questa modalità di collaborazione anche a livello locale.

Rispetto alle due problematiche evidenziate, quale può essere il ruolo che Alleanza contro l'Epatite può svolgere?

Alleanza ha un ruolo strategico fondamentale. Obiettivo principe è il recepimento della risoluzione OMS a livello nazionale e l'implementazione di tutte le attività strategiche elencate nella risoluzione stessa per gestire efficacemente questa emergenza sanitaria. In particolare, sarebbe auspicabile l'inserimento dell'epatite nei Piani Sanitari Nazionali e Regionali con il conseguente stanziamento di risorse dedicate.

Il ruolo di Alleanza è fare in modo che ciò possa accadere grazie soprattutto ad una intensa e sistematica attività di sensibilizzazione istituzionale su più livelli. Il ruolo fondamentale di Alleanza è agevolare l'incontro tra istituzionali internazionali, nazionali, stakeholder vari e pazienti per fare in modo che il problema sia conosciuto e proporre soluzioni accettabili e condivise. ■ ML

FORUM EQUIVALENZA TERAPEUTICA

L'equivalenza terapeutica è un tema che sempre più spesso anima i dibattiti di politica sanitaria incentrati sulla ricerca di difficili equilibri tra obiettivi di appropriatezza e di sostenibilità. Un tema complesso, dalle molteplici dimensioni e dalle svariate implicazioni sia per i medici prescrittori sia per i pazienti. Proprio a loro e a specialisti di farmacologia si chiede in questo forum di approfondimento di fornire un'opinione sul tema, cercando di far emergere rischi e opportunità insiti nel concetto di equivalenza terapeutica.

IL PUNTO DI VISTA DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Libertà prescrittiva del medico di famiglia e sostenibilità del sistema

Parlare di 'libertà prescrittiva' del medico richiede alcune considerazioni preliminari, partendo da un'asserzione che vede il farmaco rappresentare il più importante strumento direttamente a disposizione del medico di medicina generale (MMG) per curare e prevenire. Questa affermazione fondamentale si colloca in un quadro nazionale, che si esprime con il continuo invecchiamento della popolazione, la limitazione delle risorse disponibili, la scarsità di veri farmaci innovativi e la loro difficoltà di accesso per il cittadino, ma anche con l'evidenza di come i farmaci equivalenti, nel loro complesso, rappresentino ormai quasi oltre il 50% delle dosi prescritte con una spesa pari al 27% del totale.

Quindi il concetto della 'libertà prescrittiva' del medico è un elemento che si inserisce in uno scacchiere dove individuiamo l'interesse del cittadino, la responsabilità del medico, la sostenibilità del sistema.

Interesse del cittadino

È un passaggio delicato, condizionato da molti elementi, nel quale si riscontra una sorta di 'anomalia' di sistema, che si esplicita in questi termini: chi chiede e usufruisce (cittadino) non paga (o meglio partecipa alla spesa); chi prescrive (il medico) risponde sostanzialmente con una responsabilità 'legale' al cittadino e prevalentemente 'amministrativa' all'elemento pagante (il SSN); chi garantisce questo rapporto assicurativo (SSN) non ha sempre un rapporto di chiarezza, sui limiti dei servizi disponibili, con il fruitore (cittadino).

Il paziente deve avere soddisfatti i suoi bisogni primari nei modi e nei tempi legati alla sua patologia, e deve ricevere informazioni chiare sui percorsi di cura sia diagnostici sia terapeutici. Deve essere messo nelle condizioni di scegliere quella che è la soluzione più appropriata alle sue esigenze di salute, ma anche di qualità di vita.

Responsabilità del medico

Il medico deve trovarsi nelle condizioni ottimali per prendersi cura del paziente che a lui si rivolge, sapendo che in nessun caso potrà anteporre qualsiasi condizione o condizionamento all'interesse di salute dell'individuo; lo stesso attenersi ad indicazioni regolatorie del SSN e del SSR non potrà mai giustificare scelte che non perseguano l'interesse supremo del bene salute, e al medico e solo a lui sta in carico questa responsabilità.

Sostenibilità del sistema

Riteniamo che il governo della spesa farmaceutica, comunque necessario, debba essere fondato, più che sui 'tetti di spesa', su una definizione articolata delle priorità, su un impiego esteso dei farmaci generici in tutti i casi in cui ciò sia possibile e su un'attività regolatoria nazionale dell'AIFA in tal senso orientata, oltre che su valutazioni costo/beneficio, che sia valida su tutto il territorio nazionale.

Per perseguire tutti gli obiettivi insiti in questi ambiti, la medicina generale (MG) ritiene fondamentali tre principi:

1. la piena autonomia dell'atto prescrittivo, prioritariamente istruito da scienza e coscienza, che è elemento costituente la professione medica, oltre che uno dei principali fondamenti del rapporto fiduciario medico/assistito;
2. la non sostituibilità del farmaco prescritto, che sia esso coperto da brevetto o generico, perché al di là di ogni concetto di bioequivalenza, i prodotti farmaceutici non sono comunque identici fra loro e, soprattutto nelle terapie croniche, il passaggio incontrollato da un prodotto all'altro può determinare danni alla salute del paziente;
3. il fermo rifiuto di appesantimenti burocratici dell'atto prescrittivo, finalizzati a scoraggiare lo stesso atto o a aumentare l'esposizione del medico ad azioni di controllo fiscale e sanzionatore.

Per realizzare questi principi fondamentali si ritiene che debbano essere realizzate o, meglio, evitate alcune condizioni pratiche:

- l'obbligo di prescrizione per principio attivo;

- norme che prevedano particolari restrizioni nella prescrizione, legate al prezzo di riferimento, nell'ambito di categorie omogenee;
- accordi che prevedano incentivi economici per il contenimento della spesa farmaceutica o per il rispetto di predefiniti profili prescrittivi;
- norme che prevedano sanzioni in caso di sfondamento di tetti di spesa o di mancato rispetto di profili prescrittivi.

Pertanto, per il perseguimento della 'libertà prescrittiva', che sia contemporaneamente anche responsabile ed appropriata, la MG ribadisce la propria contrarietà ad una limitazione della spesa farmaceutica esclusivamente fondata su criteri ragionieristici, svincolati dall'individuazione dei bisogni assistenziali prioritari della popolazione, che sostanzialmente sono alla base della limitazione della 'libertà prescrittiva' dei MMG.

Deve essere rivisitato l'aspetto regolatorio, che deve confrontarsi con le esigenze e i diritti del cittadino, oltre che con i problemi di sostenibilità di bilancio delle Regioni, anche al fine di evitare influenze negative sugli investimenti di produzione e ricerca del farmaco e, in ultima analisi, anche conseguenze negative sul versante prezzi.

Per perseguire tutto questo è fondamentale mantenere l'AIFA come punto di riferimento per la prescrizione dei farmaci, mentre le indicazioni da parte delle singole Regioni devono valere a fini amministrativi e, al più, rappresentare elementi di indirizzo per i medici e per i cittadini. A fronte di ciò l'ipotesi di un generico abbattimento dei costi nasconde, in realtà, una confusione di fondo tra due categorie economiche, quella della 'spesa' e quella del 'finanziamento' della stessa.



Ulteriori problemi di fondo da affrontare riguardano:

1. l'individuazione dei 'centri decisionali' che in modo diretto, ed ancora troppo spesso indiretto, producono comportamenti prescrittivi a cascata;
2. la mancanza di una piena partecipazione della MG alla valutazione di gestione del sistema, sia territoriale sia centrale, che preveda una sorveglianza 'tra pari' sull'uso dei farmaci, e che sappia andare oltre le attuali Commissioni Territoriali per l'Appropriatezza, dove i MMG vivono una condizione da 'sorvegliati speciali'.
3. il mancato reale coinvolgimento della MG nella ricerca, che ancora oggi si realizza prevalentemente su pazienti selezionati e poco sulla popolazione reale, non garantendo quindi agevolmente il rispetto dell'appropriatezza prescrittiva.

Proposte

Poiché una vera 'libertà prescrittiva' del farmaco deve prevedere anche la sostenibilità del sistema, non possiamo prescindere da alcune riflessioni che possano esitare in scelte diverse dalle attuali.

1. Interventi sulla validità del brevetto in Italia più realistiche rispetto ai tempi attuali.
2. Nella registrazione di nuovi farmaci distinguere tra 'reale novità terapeutica' (maggiori benefici per il paziente rispetto alle opzioni disponibili in termini di efficacia, sicurezza o convenienza) e 'innovazione' (farmaci copia o isomeri degli esistenti, ma con nuove indicazioni, nuove formulazioni o nuovi metodi di rilascio del principio attivo, abitualmente a costi aumentati).
3. Garantire tutti quei sistemi di approvvigionamento e distribuzione diretti o 'per conto' che producono forti risparmi.
4. Graduare il livelli di costo dei farmaci in funzione della loro età per arrivare a livelli progressivamente adeguati al momento della perdita di brevetto.
5. Incentivazione del ricorso al farmaco equivalente e valutazione delle sue problematiche, per utili correttivi: produzione, distribuzione, controllo di qualità, modalità prescrittive e distributive, monitoraggio dell'efficacia individuale.
6. Piena partecipazione della MG alla ricerca e alla valutazione dei farmaci per un corretto percorso di *place in therapy*.
7. Coinvolgimento della MG, anche con assunzioni di responsabilità che ne rinforzino il ruolo rivendicato, nel percorso prescrittivo e elaborazione di un nuovo sistema di regole da parte del SSN e del SSR. La MG dovrà essere disponibile a collaborare utilizzando tutti quegli strumenti che in modo temporaneo o continuativo potranno essere previsti per l'accesso alla prescrizione di un farmaco; in pratica utilizzare i Registri AIFA, i Piani Terapeutici e quanto previsto per gestire in sicurezza un farmaco e/o valutarne caratteristiche ed esiti d'uso. Questo potrà essere perseguito dalla MG attraverso lo sviluppo di capacità nell'attuare percorsi razionali, eticamente corretti ed economicamente sostenibili, quali formazione autorevole ed indipendente, sistemi di autovalutazione e non solo dei risultati e dei livelli di efficienza. Contemporaneamente il SSN dovrà eliminare le norme che hanno un senso prevalentemente burocratico.
8. Lo strumento (forse il più forte) per rendere il sistema sostenibile in modo duraturo e strutturale: la prescrizione in appropriatezza nel suo significato più ampio.

Infine, però, dobbiamo sottolineare come nessun obiettivo verso una 'vera libertà prescrittiva' potrà essere raggiunto, se questa nazione non saprà darsi degli obiettivi di cura e contemporaneamente crearne le condizioni di sostenibilità.

Walter Marrocco

Responsabile Attività Scientifiche e Professionali, FIMMG

IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Farmaci biologici e equivalenza terapeutica

A colloquio con **Giovanni Minisola**

Presidente della Società Italiana di Reumatologia
Direttore Divisione di Reumatologia, Ospedale di Alta
Specializzazione "San Camillo", Roma

Professore, il tema dei farmaci biologici è sempre più attuale, generando dibattiti accesi tra professionisti del settore e decisori nazionali e locali. Quali i punti caldi?

Non è difficile intuire che in un contesto di crescente pressione sulla spesa farmaceutica, specialmente nel comparto ospedaliero, un inevitabile e necessario motivo di riflessione, sia per il decisore che per il clinico, è il costo delle terapie con farmaci biologici. Costo che in prospettiva potrebbe aumentare conseguentemente al fisiologico aumento di malati candidati al trattamento con farmaci biologici. Allo stesso tempo, le problematiche collegate alla scadenza, quando essa avverrà, dei brevetti di farmaci biologici attualmente disponibili generano sin da ora un inevitabile dibattito sui farmaci biosimilari. Si tratta di un'alternativa che da alcuni è stata accolta e considerata, ritengo frettolosamente e superficialmente, in mancanza di sufficienti basi scientifiche a sostegno, come una potenziale soluzione economica atta a consentire a un numero maggiore di pazienti l'utilizzo di farmaci efficaci offerti a prezzo più basso. Altro tema molto caldo, soprattutto alla luce di alcune recenti delibere regionali in materia, è il principio della sostituibilità di farmaci ad analogo effetto farmacologico all'interno della stessa classe terapeutica, in base al concetto di equivalenza terapeutica.

Può farci un esempio concreto di questo ultimo punto?

Un esempio paradigmatico è rappresentato dai farmaci biologici per il trattamento delle artriti infiammatorie autoimmuni, per le quali sono al momento disponibili differenti molecole antagoniste del Tumor Necrosis Factor alfa (TNF α), farmaci oggetto per l'appunto di una recente delibera della Regione Toscana.

Quale il punto di vista della SIR su quest'aspetto?

La SIR, espressasi sul tema in un documento ufficiale e anche attraverso una lettera inviata alla Regione Toscana, ritiene che il ricorso al principio di sostituibilità, se ammissibile, non può che

essere subordinato alla formazione di un consenso della comunità scientifica internazionale e nazionale basato su solide evidenze scientifiche e non su valutazioni locali di natura economica. Ciò al fine di assicurare al contempo le esigenze di sostenibilità complessiva del sistema con quelle relative alla tutela del diritto al trattamento più appropriato per ogni singolo paziente e alla continuità terapeutica.

Quali sono le ragioni alla base della necessaria differenziazione tra farmaci biologici appartenenti alla stessa classe?

Le ragioni sono molte e di differente natura. In primo luogo, i processi di produzione di farmaci biologici mediante biotecnologie possono presentare differenze anche minime, ma tali da influenzare in maniera significativa le proprietà funzionali del prodotto finale. Tali differenze sono difficilmente prevedibili a priori. Farmaci biologici che hanno simili obiettivi terapeutici, come ad esempio gli antagonisti del TNF α , si sono rivelati assolutamente non sovrapponibili in termini di specificità antigenica, affinità e avidità di legame alla molecola target, effetti biologici, caratteristiche di immunogenicità e specificità farmacocinetiche. Ulteriori differenze riconducibili alle diverse caratteristiche biologiche delle molecole sono rappresentate dalle modalità di somministrazione e dagli schemi posologici.

Nello specifico di alcuni farmaci biologici che hanno simili target terapeutici, come per esempio gli antagonisti il TNF α , che cosa si può dire?

Questi farmaci si sono rivelati sicuramente non sovrapponibili in termini di efficacia e tossicità da un punto di vista clinico. In particolare vi è evidenza che composti diversi non presentano la stessa efficacia e la stessa tollerabilità in malattie immunoinfiammatorie diverse e che, nella stessa patologia, composti diversi manifestano effetti differenti sulle manifestazioni cliniche. Altro elemento sicuramente rilevante è il rilievo che la mancata risposta ad un anti-TNF α non è predittiva di non risposta ad un altro anti-TNF α . Di conseguenza, limitare l'impiego a una sola delle molecole all'interno della stessa classe può essere potenzialmente molto rischioso per il paziente, oltre che rappresentare una pericolosa limitazione della libertà del medico di prescrivere il farmaco di volta in volta ritenuto più appropriato per uno specifico paziente.

È importante, a suo avviso, sviluppare degli studi ad hoc per produrre evidenze a supporto delle differenze da lei citate tra le molecole e gli effetti clinici?

Assolutamente sì. Non esistono oggi evidenze sufficienti per accettare una sovrapposizione in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza tra composti di una stessa classe, con particolare riferimento al gruppo degli antagonisti del TNF α .

È quindi essenziale continuare a sviluppare evidenze per argomentare le differenze tra diverse alternative terapeutiche al fine di orientare correttamente le scelte, peraltro comprensibili, finalizzate a razionalizzare la spesa farmaceutica per le malattie croniche infiammatorie; scelte che però possono rivelarsi pericolose se non sostenute e giustificate da solide evidenze scientifiche, accettate e condivise dalla comunità scientifica internazionale e nazionale.

Rispetto, invece, all'altro tema 'caldo' dei biosimilari, qual è lo stato dell'arte oggi?

Gli enti regolatori sia nazionali sia comunitari hanno deciso di adottare per i farmaci biosimilari una definizione e un processo di registrazione diversi da quelli previsti per i farmaci generici. Il termine biosimilare indica prodotti che hanno caratteristiche simili, ma non uguali, al farmaco di riferimento. Alla luce di ciò e delle problematiche specifiche di farmacovigilanza, ritengo sia opportuno ribadire in termini normativi la non applicazione ai farmaci biosimilari del principio di sostituibilità automatica attualmente in vigore per i farmaci generici. Tale principio è argomento del DDL 1875, in discussione al Senato, che riafferma il principio della non sostituibilità e la centralità del medico nel processo decisionale.

Per chiudere, professore, qual è l'atteggiamento della SIR verso i biosimilari?

Un atteggiamento di estrema cautela in attesa di dati scientificamente inattaccabili.

La Società Italiana di Reumatologia sollecita fortemente le Autorità regolatorie a pretendere, nell'interesse dei malati, che venga testata in maniera assolutamente scientifica, precisa e approfondita la reale sovrapposizione tra biosimilari della stessa classe in termini sia di efficacia sia di *safety*. Come ho già detto, il termine biosimilare indica prodotti che hanno caratteristiche simili, ma non uguali, al farmaco di riferimento.

Conseguentemente bisogna essere cauti nel proporre semplicemente il principio della sostituibilità che vige per i farmaci generici e la legge in discussione al Senato sembra andare, giustamente, in questa direzione.

Contemporaneamente è auspicabile che siano disponibili in numero sempre maggiore evidenze scientifiche inconfutabili, utili a supportare con crescente robustezza scientifica le scelte normative. ■ ML

IL PUNTO DI VISTA DELL'ESPERTO

Brand e generico: quali linee guida per tutelare il paziente?

A colloquio con **Armando Genazzani**

Professore di Farmacologia, Università del Piemonte Orientale

Cos'è esattamente un farmaco generico e quali sono gli elementi che lo caratterizzano e differenziano dal farmaco di riferimento in termini strettamente farmacologici?

In termini farmacologici un farmaco è caratterizzato dal suo principio attivo e dalla quantità dello stesso. Per definizione il principio attivo e la sua quantità sono identici tra farmaco di riferimento e farmaco generico.

La formulazione farmaceutica per quello che riguarda, per esempio, gli eccipienti, può invece essere diversa, e spesso lo è. Questi elementi possono condizionare l'assorbimento e la biodisponibilità del principio attivo, ed è proprio per questo che le Agenzie regolatorie richiedono studi di bioequivalenza, ove necessario. Per esempio, nelle formulazioni per os.

Esistono anche aspetti regolatori che differenziano i farmaci generici dall'originator?

Il farmaco di riferimento ha dovuto effettuare studi clinici su ciascuna delle indicazioni, mentre il farmaco generico sfrutta questo sapere, non dovendo effettuare nessuno studio di efficacia. D'altra parte, scientificamente, non vi è nessun bisogno di ridimostrare tutto da capo.

Per quanto riguarda invece la qualità del prodotto, non vi è nessuna differenza e le regole si applicano a tutti indistintamente. Tanto è vero che sono le medesime agenzie a rilasciare la stessa autorizzazione: in Italia l'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio). L'AIC non è legata al prezzo, e questo è importante ricordarlo.



Prescrivere il generico per garantire un risparmio di risorse al Servizio Sanitario Nazionale. Affermazione che si sente spesso, ma che non rispecchia la realtà, posto che il differenziale del costo è a carico del paziente. Non crede debba essere garantita al paziente la libertà di scelta?

Le regole in Italia sono state create per garantire un risparmio immediato alla scadenza brevettuale, anche se altre possibilità a lungo andare forse avrebbero generato risparmi superiori. Vige da noi il prezzo di riferimento, che è allineato al farmaco equivalente che costa meno. Proprio per questo la scelta di utilizzare un farmaco *off-patent* di riferimento o il suo equivalente non incide sulla spesa farmaceutica dello Stato.

Certo, ci si domanda se non si possa risparmiare di più creando un clima concorrenziale. Infatti al momento è lo Stato a definire il prezzo durante la negoziazione, mentre si potrebbe forse trovare il modo per far entrare in gioco il mercato. Il mercato, però, con le regole attuali potrebbe entrare in gioco solo attraverso gare regionali o attraverso il pagamento diretto da parte dei cittadini di una percentuale cospicua del prezzo del farmaco. Nessuna di queste due soluzioni mi sembra ragionevole, equa e sostenibile per il sistema.

Per quanto riguarda la scelta del paziente, devo dire che sono un grande estimatore della libertà individuale in senso assoluto. Mi domando solo, in questo contesto, su che base possa scegliere il paziente. Le Agenzie regolatorie garantiscono la sovrapposibilità dei prodotti. Come può il paziente saperne di più? E poi, quando entro in un negozio che vende beni che non conosco, io chiedo sempre consiglio a qualcuno che ne capisce di più. Non farà lo stesso il paziente con il farmacista o con il suo medico? Se vogliamo essere onesti sulla libertà del paziente, tanto vale permettere la pubblicità sui medicinali. Almeno il paziente può scegliere grazie allo spot televisivo più convincente. Ma credo che neanche questa sia una buona idea...

Oggi si dibatte tanto di sostituibilità tra brand e generico così come tra biotecnologico di riferimento e biosimilare. Quali sono, a suo avviso, le linee guida che sarebbe opportuno seguire per tutelare gli interessi del paziente?

Per la maggior parte dei farmaci, la sostituibilità non mette a rischio la salute del paziente. Un discorso a parte meritano i farmaci a basso indice terapeutico, come gli immunosoppressori e gli antiepilettici. In questo caso, la sostituibilità andrebbe fatta monitorando i livelli ematici del farmaco, ma questo forse comporterebbe un aggravio di spesa per il sistema sanitario nel suo complesso.

Detto questo, credo che sia diritto di un paziente essere trattato sempre con lo stesso farmaco. Non si genera confusione, si au-

menta notevolmente la compliance e il paziente non ha la sensazione di essere in balia di un sistema che cerca di risparmiare sulla sua pelle.

Rimane la domanda di sempre: come si sceglie la marca (anche i generici hanno una marca) del primo farmaco da prescrivere al paziente? Non c'è nessun motivo scientifico per scegliere uno o l'altro se non la preferenza individuale, del paziente, del medico o del farmacista, e il prezzo.

In ogni caso, la vera continuità terapeutica per i farmaci di *primary care* è molto difficile da garantire, perché richiede una concertazione tra medico, farmacista territoriale e Regione. Mi sembra che la Regione Veneto abbia provato a sperimentarla, ma dovremo attendere per capirne l'applicabilità generale.

Per i farmaci biotecnologici, invece, la nostra esperienza rimane limitata. Ho visto varie casistiche sulle epoetine e ho scoperto che passare dalla prescrizione di una epoetina di riferimento a un'altra è stata la prassi per tanti anni, senza che qualcuno si sia mai scandalizzato sino all'arrivo dei biosimilari. Non credo quindi che la sostituzione di un biotecnologico di riferimento con un suo biosimilare sia un problema di efficacia o sicurezza nella maggior parte dei casi. Rimangono le considerazioni di sempre, però. Vale la pena, rispetto al singolo paziente, dare la sensazione di voler risparmiare sulla sua salute? In questo caso, garantire la continuità per i farmaci biotecnologici è normalmente più facile perché sono spesso distribuiti direttamente dagli ospedali o attraverso la distribuzione per conto. Ne gioverebbe, di sicuro, la farmacovigilanza.

Quali margini di libertà prescrittiva vanno garantiti al medico curante?

Credo che il medico debba avere la massima libertà prescrittiva possibile. La sua professionalità e il suo potenziale di clinico potrà estrinsecarsi al massimo solo in assenza di costrizioni. Oggi giorno si parla costantemente di personalizzazione delle cure e si dimentica che è proprio il medico ad avere sempre garantito, per quanto di sua competenza, tale personalizzazione. Sul tema degli equivalenti, però, non vi è scientificità che possa giustificare la scelta di una marca rispetto ad un'altra, tranne per il tema della continuità terapeutica.

Inoltre, se decidiamo che la continuità terapeutica è importante per il paziente, il sistema deve anche aiutare a garantirla senza interferire.

Guai, in ogni caso, se il medico curante perdesse la capacità di poter scegliere una molecola specifica e il sistema accettasse il concetto di classe terapeutica omogenea. Sarebbe una sconfitta dell'intero sistema perché vuol dire che la *clinical governance* è fallita ed andrebbe contro quella personalizzazione delle cure tanto decantata da tutti. ■ ML

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE

1 Le difficoltà di accesso alle terapie innovative e le differenze a livello regionale

Il Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC) è una rete di Cittadinanzattiva istituita nel 1996 e composta da un network di circa 90 organizzazioni di persone con patologia cronica e rara, che ha come obiettivo la promozione di politiche trasversali di tutela del diritto alla salute.

Tra le molteplici questioni che ogni giorno sono oggetto di attività e battaglie da parte del CnAMC (riabilitazione, invalidità civile, assistenza protesica e integrativa, assistenza territoriale, etc), sicuramente il tema dell'assistenza farmaceutica riveste un'importanza particolare.

La terapia farmacologica rappresenta, infatti, un importante tassello nel trattamento delle diverse patologie croniche e rare; nonostante ciò, ad oggi sussistono ancora importanti difficoltà di accesso ai trattamenti da parte dei cittadini, riconducibili ad una serie di cause.

I Rapporti Nazionali sulle Politiche della Cronicità del CnAMC, in particolare il IX e il X, definiscono molto bene quali siano, dal punto di vista dei cittadini, le principali difficoltà di accesso al farmaco: dalla non rimborsabilità (fascia C) di alcuni farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale alla necessità da parte delle Aziende Sanitarie di rispettare i propri budget (in particolare in quelle Regioni con i Piani di Rientro), alle difficoltà di carattere burocratico inerenti il rilascio del piano terapeutico, ad alcune decisioni di carattere regionale che si pongono in contrasto

con quelle di carattere nazionale. È il caso delle decisioni regionali sull'inserimento di un farmaco all'interno del Prontuario Terapeutico Regionale da parte delle Commissioni Regionali del Farmaco.

Anche il grado di accesso all'innovazione, secondo quanto affermato dalle associazioni di pazienti che prendono parte ai Rapporti Nazionali del CnAMC, è ancora scarso (Figura 1).

L'Accordo del 18 novembre 2010 sui farmaci innovativi è un atto con il quale lo Stato e le Regioni tentano di garantire ai cittadini un accesso a questi farmaci tempestivo e uniforme su tutto il territorio nazionale, obiettivo che, a parere di chi scrive, difficilmente potrà essere raggiunto semplicemente attraverso questo Accordo.

Tra i farmaci cosiddetti innovativi vi sono i farmaci biotecnologici per il trattamento delle patologie oncologiche e reumatiche. Con riferimento a queste ultime (artrite reumatoide), se compariamo il tasso di penetrazione dei relativi farmaci in Italia con quello di altri Stati europei, notiamo come Germania e Italia abbiano tassi di penetrazione inferiori alla media E13 (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Norvegia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Svezia, Svizzera), nonostante abbiano rispettivamente il prezzo più alto e più basso dei primi 5 Paesi per dimensione complessiva del mercato europeo (Figura 2).

Vi sono inoltre dati che dimostrano come nei Paesi con un forte utilizzo di HTA (Health Technology Assessment) il tasso di penetrazione dei biologici sia maggiore rispetto agli altri Paesi (Figura 3).

Eppure tra le componenti del costo sociale delle persone con artrite reumatoide quella dei farmaci biologici è quella che incide meno. In particolare il costo sociale dei farmaci biologici varia dal 6% dell'Italia al 15% della Spagna. In Spagna, dove i costi col-

Figura 1 - Grado di accesso dei pazienti alle terapie innovative.
Fonte: IX Rapporto CnAMC - Cittadinanzattiva.

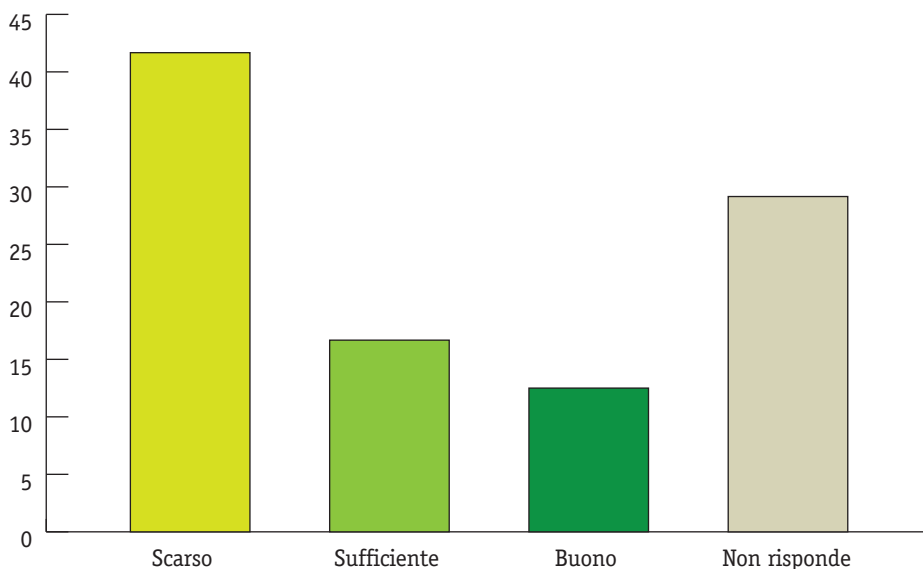


Figura 2 - Tasso di penetrazione degli inibitori del TNF nei 5 maggiori mercati europei e confronto con E13 (vendite per 100.000 abitanti).
 Fonte: Jönsson et al, *The burden of rheumatoid arthritis and patient access to treatment*, *Eur J Health Econ* 2008, 8 (suppl 2): S61-S86.

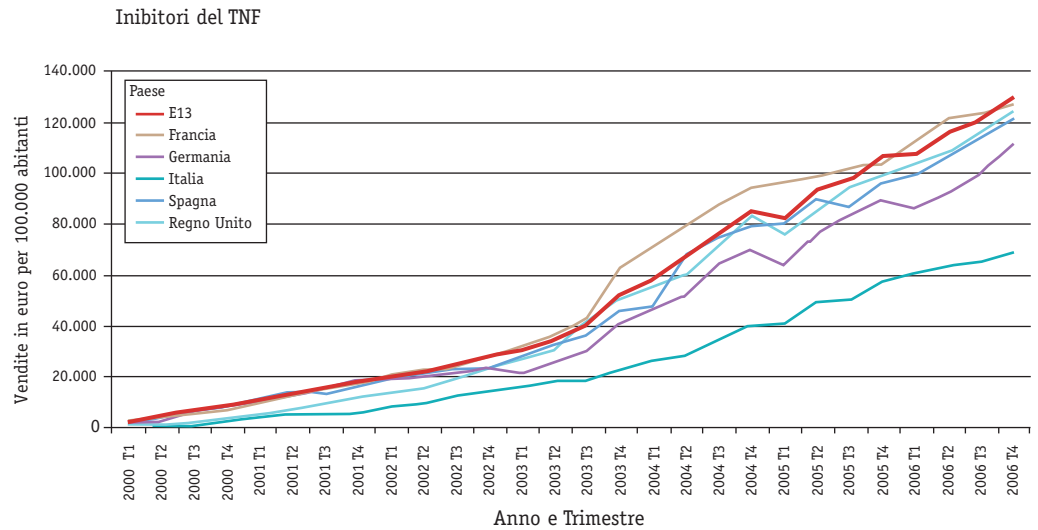
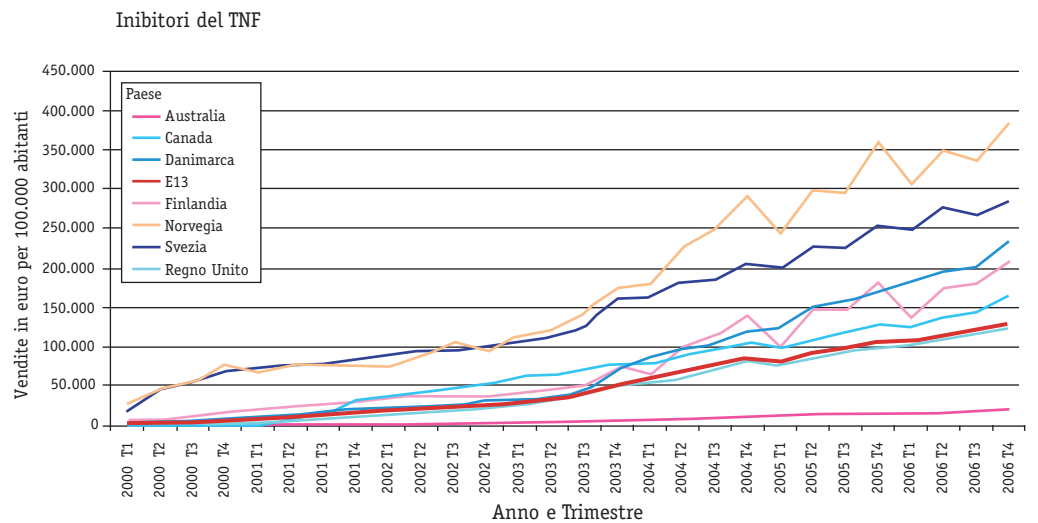


Figura 3 - Tasso di penetrazione degli inibitori del TNF nei Paesi con politiche basate su un uso consistente dell'HTA: Australia, Canada, Danimarca, Finlandia, Norvegia, Svezia e Regno Unito (vendite per 100.000 abitanti).
 Fonte: Jönsson et al, *The burden of rheumatoid arthritis and patient access to treatment*, *Eur J Health Econ* 2008, 8 (suppl 2): S61-S86.



legati ai biologici sono maggiori, il costo legato alla perdita di produttività è minore (Figura 4).

Possiamo quindi affermare che i farmaci biotecnologici, avendo importanti effetti sullo stato di salute e sulla qualità di vita dei cittadini – e quindi riuscendo ad incidere significativamente e positivamente sulla perdita di produttività delle persone – rappresentano, nel lungo periodo, per le casse dello Stato un investimento e non solo un costo. Pensiamo, per esempio, agli effetti della perdita di produttività delle persone sui capitoli di spesa diversi da quelli specifici del Fondo Sanitario Nazionale (FSN), come per esempio quelli relativi ad invalidità civile ed accompagnamento.

Le difficoltà delle istituzioni nazionali e regionali di garantire un adeguato accesso a tali tipologie di farmaci sono riconducibili a due questioni strettamente correlate: il costo di tali terapie e l'inadeguatezza dei fondi statali dedicati all'assistenza farmaceutica, con particolare riguardo alla farmaceutica ospedaliera (questione tetti di spesa).

A tale proposito, secondo i dati AIFA relativi al primo semestre 2011, la farmaceutica ospedaliera si è attestata al 4,6% del FSN contro il tetto di spesa previsto per legge del 2,4%. La spesa farmaceutica totale a livello nazionale ha assorbito il 16,5% del FSN a fronte di un tetto programmato del 15,7%.

Risulta chiaro come tali sforamenti, di entità anche piuttosto consistente, dimostrino, di fatto, un problema di fondo: l'inadeguatezza dei tetti di spesa per l'assistenza farmaceutica rispetto alla domanda di salute dei cittadini.

In uno scenario di questo tipo, aggravato dai pesanti tagli attuati con le ultime due manovre finanziarie di luglio ed agosto 2011, che tra l'altro prevedono anche importanti ed ulteriori riduzioni della spesa farmaceutica pubblica, sussiste la necessità di individuare strategie volte a garantire la sostenibilità del sistema, con particolare riguardo a quello farmaceutico, garantendo comunque ai cittadini qualità, sicurezza ed innovazione delle terapie farmacologiche.

È in questo quadro che si pone la questione tanto dibattuta in

questi ultimi anni della sostituibilità del farmaco biosimilare con quello originatore.

Innanzitutto va ricordato che il biosimilare è un farmaco simile, ma non identico al suo originatore. Proprio per questo la sostituibilità del biosimilare con l'originatore ha aperto un importante dibattito all'interno della comunità scientifica, nelle istituzioni e anche in sede giurisdizionale.

Ricordiamo che in Italia il mercato del farmaco biotecnologico è in crescita, coprendo circa il 14% del mercato farmaceutico totale. I biosimilari nel nostro Paese hanno ancora un tasso di penetrazione molto basso. Nei prossimi anni al momento della scadenza dei brevetti di alcuni biotecnologici il mercato dei biosimilari sarà destinato a crescere.

Alcuni dati ci informano che i risparmi derivanti dalla scadenza di alcuni brevetti ammonterebbero a 100 milioni di euro annui sino al 2013, 200 milioni di euro nel 2015 e 500 milioni di euro nel 2020.

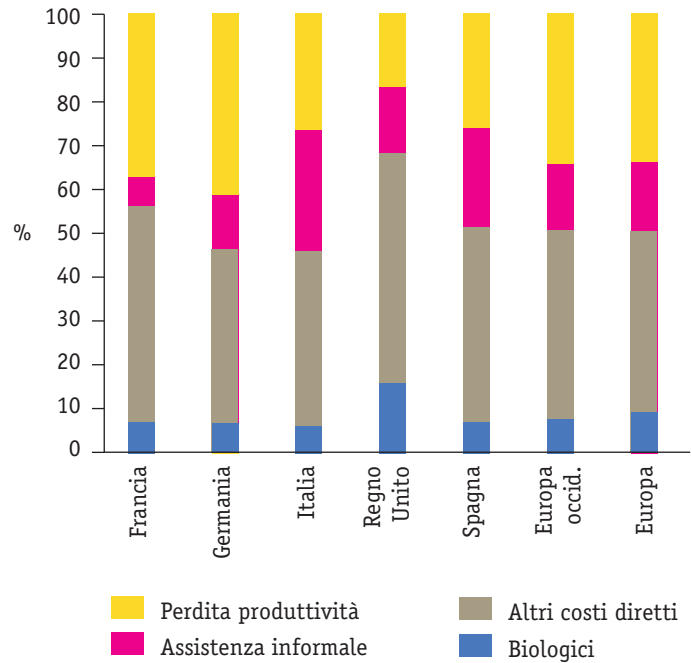
Oggi la comunità scientifica concorda sulla sostituibilità tra biosimilare e originatore nei pazienti cosiddetti *naive*, mentre per quelli già in trattamento andrebbe garantita la continuità terapeutica. Sul tema alcune Regioni, anche alla luce di alcune sentenze del Consiglio di Stato e dei tribunali amministrativi regionali, hanno iniziato ad adottare provvedimenti specifici in materia di biosimilari e originatori.

La Regione Toscana, per esempio, con la Delibera 592 del 7 giugno 2010, ha previsto l'acquisto dei farmaci biotecnologici attraverso la messa a gara di farmaci biosimilari e originatori, prevedendo comunque la possibilità, per le persone già in trattamento con un determinato farmaco, di continuare ad assumerlo (anche se diverso da quello che si è aggiudicato la gara). Allo stesso modo, anche per coloro che iniziano il trattamento per la prima volta è prevista la possibilità di assumere un farmaco diverso da quello che ha vinto la gara, nel caso in cui il medico lo ritenga opportuno e comunicando la motivazione alla direzione sanitaria.

Diverso è l'atteggiamento della Regione Campania con il Decreto Commissariale n. 15 del 30.11.2009 "Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. Riferimento Punto 7 Deliberazione 24.7.09" il quale prevede: "tutti i medici prescrittori, all'atto della prescrizione di farmaci biologici, dovranno prediligere i farmaci biosimilari, a parità di indicazioni terapeutiche e modalità di somministrazione dei farmaci biologici stessi, con un obiettivo di risparmio medio per costo terapia di almeno il 40%. I medici prescrittori motiveranno la diversa scelta terapeutica con apposita scheda/paziente, da trasmettere, preferibilmente online, mensilmente al Nucleo di Controllo dell'Appropriatezza".

Notiamo come la previsione dei principi della continuità terapeutica e della personalizzazione delle cure comunque previsti nella Delibera della Regione Toscana trovi parzialmente riscontro nella Delibera della Regione Campania, la quale punta invece con forza su un obiettivo di risparmio pari almeno al 40%.

Figura 4 - Composizione del costo sociale medio per paziente affetto da artrite reumatoide (valori calcolati sulla base dei prezzi 2008). Fonte: Jommi, Raccomandazione civica sull'artrite reumatoide (Cittadinanzattiva - ANMAR), elaborazione su dati Kobelt e Kasteng, 2009.



Si delineano quindi già due differenti modelli, che inevitabilmente definiscono un diritto all'accesso alle terapie da parte dei cittadini diverso a seconda della Regione nella quale si risiede. I cittadini campani probabilmente avranno meno garanzie rispetto ai cittadini toscani nella personalizzazione delle cure. Questo dal nostro punto di vista è inaccettabile. Tutti i cittadini hanno diritto ad accedere alle stesse terapie su tutto il territorio nazionale; non possono esistere cittadini di serie A e cittadini di serie B. Il federalismo non può e non deve produrre 21 diverse tipologie di diritto alla salute. Il nostro Servizio Sanitario Nazionale deve mantenere le sue caratteristiche: essere universale, equo e solidale. In questo senso un ruolo determinante possono e devono giocare le organizzazioni civiche di tutela del diritto alla salute, che sempre più dovranno essere coinvolte nei processi decisionali inerenti le politiche socio-sanitarie. In particolare per ciò che riguarda le politiche farmaceutiche è giunto il momento di prevedere un modello di partecipazione e coinvolgimento di tali organizzazioni all'interno dell'AIFA per il livello nazionale e all'interno delle Commissioni Regionali del farmaco per il livello regionale. Probabilmente questa è l'unica strada per garantire realmente ai cittadini un'assistenza farmaceutica equa ed uniforme su tutto il territorio nazionale.

Tonino Aceti

Coordinatore Nazionale CnAMC - Cittadinanzattiva

2 Farmaci biologici e sicurezza dei pazienti

I malati reumatici italiani da circa una decina di anni hanno a disposizione i farmaci biologici e recenti indagini hanno confermato senza ulteriore ombra di dubbio che terapie appropriate cambiano radicalmente la vita.

Recentemente a Roma sono stati presentati i dati relativi allo studio RAPSODIA. Dal punto di vista del malato il risultato davvero straordinario che emerge è quello della percentuale pari al 93,9% di persone affette da patologie reumatiche che hanno visto migliorare la qualità della loro vita grazie al trattamento con i farmaci innovativi.

I risultati dello studio RAPSODIA sono la validazione scientifica del fatto che le terapie biologiche costituiscono uno strumento essenziale per il controllo e il miglioramento dei sintomi. La riduzione del dolore è il beneficio più rilevante che l'avvento della terapia biologica ha offerto ai malati di malattie reumatiche autoimmuni, testimoniato dal 91% della popolazione dello studio; va sottolineata anche la riduzione del numero di recidive, confermata dal 79% dei pazienti, e la percezione di una minore stanchezza da parte del 60% dei malati. Queste percentuali sono estremamente significative e incitano a dire che questi farmaci sono una realtà validata e che è fondamentale siano opportunamente

utilizzati. Anche il rapporto con il lavoro cambia. L'indagine ci dice che il 75% dei pazienti in terapia biologica ha ridotto il numero di giorni in cui, a causa della malattia, deve rinunciare all'attività lavorativa.

Questa rilevazione conferma come l'utilizzo di tali terapie, invece di costituire un costo non gestibile, rappresenti un beneficio non solo per il welfare, ma per la società tout court. Non avere la malattia controllata significa svegliarsi la mattina e non riuscire a muoversi: le mani sono rigide e solo appoggiare i piedi in terra provoca dolore, per cui non ci si riesce a vestire da soli, si ha bisogno di tempo per iniziare la giornata e, soprattutto, di una persona che ti assista. Il problema della mancanza di autonomia e una condizione di dolore intenso e persistente sono, secondo la mia personale esperienza, gli aspetti di maggiore impatto nella gestione della quotidianità, che modificano profondamente la percezione della propria vita. Da non trascurare sono anche gli aspetti psicologici quali demotivazione, introversione, rifiuto degli altri, attitudini che inevitabilmente si scatenano nel vissuto della persona.

Purtroppo in Italia sussiste un forte ritardo nel diffondere informazioni sui danni che le malattie reumatiche autoimmuni provocano se non opportunamente trattate. Questo ritardo ha consolidato un atteggiamento poco sensibile delle politiche sanitarie, che non tengono conto dell'effetto e della ricaduta a lungo termine delle malattie reumatiche autoimmuni, ovvero invalidità,

La qualità di vita e i bisogni dei pazienti con artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica e SpOnDilite Anchilosante

Lo studio osservazionale RAPSODIA è la prima grande ricerca basata su dati clinici validati mai realizzata in Italia sulla qualità di vita e le esigenze dei pazienti affetti da malattie reumatiche. Nella ricerca – promossa e sostenuta da MSD – sono stati coinvolti 743 pazienti (432 donne e 311 uomini) di 16 centri di reumatologia distribuiti sull'intero territorio nazionale: 328 con artrite reumatoide, 215 con artrite psoriasica e 200 con spondilite anchilosante. Ai pazienti è stato somministrato un questionario con circa 60 domande, tese a investigare:

- i vissuti e le problematiche legate alle patologie;
- l'impatto sulla qualità di vita (QdV);
- la percezione dei risultati della terapia sulla sintomatologia e sulla progressione della malattia;
- le necessità non soddisfatte (*unmet needs*) derivate dalla terapia tradizionale e/o con farmaci biologici;
- i vantaggi percepiti dal paziente con l'introduzione dei farmaci biologici.

Qualità di vita

I risultati del questionario confermano su base scientifica il dato del pesante impatto di queste patologie sulla qualità di vita dei pazienti:

le malattie reumatiche condizionano, anche drammaticamente, l'esistenza di persone per lo più giovani e in età lavorativa, devastandone la quotidianità, il tessuto delle relazioni e la capacità di svolgere le principali attività.

Le malattie reumatiche non peggiorano notevolmente solo la qualità di vita di coloro che ne sono affetti; dalla condizione invalidante che producono deriva la percezione di una difficile e sofferta condizione psicologica, dominata dallo sconforto e dalla prostrazione.

Ripercussioni sulle attività lavorative

La grave inibizione dell'autonomia e gli impedimenti nella gestione della quotidianità non si riflette negativamente solo sulla dimensione psicologica degli individui affetti dalle malattie reumatiche autoimmuni, ma investono pesantemente anche la più ampia sfera sociale e lavorativa:

- per tutti l'insorgere della patologia ha comportato una riduzione media dei guadagni pari al 9,3%;
- il 34,6% ha avuto difficoltà a essere efficiente;
- l'11,7% ha dovuto assentarsi per un maggior numero di giorni per malattia;
- il 7,9% è stato costretto a smettere di lavorare.

La grande opportunità delle terapie biologiche

Rispetto a un quadro di così grande difficoltà, l'avvento delle terapie biologiche ha costituito un vero *turning point*, consentendo di soddi-

necessità di assistenza e perdita di capacità lavorativa. Quindi politiche sanitarie poco attente alla programmazione e alla gestione sul lungo termine a livello locale, regionale e su tutto il territorio nazionale.

È necessario ricordare che solo 4 Regioni in Italia citano nel loro Piano Sanitario Regionale le patologie reumatiche. Inoltre oggi assistiamo alla necessità da parte delle Regioni di mettere in atto una politica di risparmio a tutti i costi nei confronti delle cure. I farmaci biologici costano e questo induce alcune Regioni a sostenere: "Facciamo un bando di gara, chi offre il prezzo più basso vince!".

Non dobbiamo però dimenticare che esistono più farmaci perché devono rispondere ad esigenze diverse, che ogni malato è un soggetto unico e irripetibile con le sue caratteristiche e la sua diversità e che proporre un farmaco unico di riferimento è assolutamente in contrasto con le esigenze delle persone. Io, persona malata, rivendico la necessità che il medico debba avere la libertà di scegliere il farmaco più adatto per curare al meglio il suo paziente. Se vi saranno limitazioni nei farmaci a disposizione, chi mi assicura che il medico avrà fatto il meglio per la mia situazione?

I malati sono impegnati a far capire a chi programma la sanità che sono altri i fronti su cui tagliare e riorganizzare e che il cittadino malato, proprio perché anello debole della catena, va tutelato e soprattutto curato nel modo migliore.

Ormai siamo alla svolta. Tra poco anche in reumatologia, scaduti

i brevetti, si aprirà l'era dei biosimilari: farmaci biologici 'copiati' dagli originali saranno a breve a disposizione anche in Italia e come malati siamo partecipi di questo ulteriore cambiamento epocale. Il 25 novembre, a Rimini, nel convegno organizzato da ANMAR nell'ambito del congresso SIR, i malati hanno affrontato questo problema. Le prospettive sono favorevoli per quanto riguarda i costi, che saranno sicuramente più competitivi. Quello che interessa molto di più alla persona malata è la sicurezza. "Il processo di sintesi del farmaco biosimilare non è mai del tutto fedele a quello dell'originatore – ha affermato la professoressa Debetto – e ciò può comportare problemi di efficacia e sicurezza, che possono allarmare i pazienti. Le molecole biologiche sono estremamente complesse e il sito produttivo riveste un'importanza determinante.

Quando questi nuovi farmaci entreranno nel mercato e saranno disponibili sarà indispensabile attivare un confronto che coinvolga i diretti interessati, cioè le persone malate, perché nessuna incertezza deve accompagnare un trattamento terapeutico. Non vogliamo che esigenze di bilancio possano pregiudicare la sicurezza di noi malati attraverso il ricorso ai farmaci biologici in versione generica.

Bisogna stare in guardia affinché non passi una logica del risparmio a tutti i costi.

Gabriella Voltan

Associazione Nazionale Malati Reumatici - ANMAR

sfrare le necessità essenziali che permangono quando le terapie tradizionali falliscono, i cosiddetti *unmet needs*.

Il 94% dichiara, infatti, che la somministrazione dei farmaci biologici è in grado di alleviare completamente i sintomi delle patologie: ciò è particolarmente vero nel caso della spondilite anchilosante, a fronte del 50% circa di pazienti che dichiara di non aver ricevuto alcun miglioramento dei sintomi dalla terapia convenzionale.

La medesima percentuale (94%) ritiene che i farmaci biologici siano più efficaci di quelli convenzionali nel migliorare la qualità di vita e la capacità di eseguire le attività quotidiane, a conferma di quanto la percezione dei sintomi delle malattie reumatiche autoimmuni corrisponda a un reale deterioramento del piacere di vivere.

Analizzando i dati relativi al numero dei giorni 'buoni' in un mese, cioè quelli nei quali i pazienti possono alzarsi senza avvertire dolore, le terapie biologiche ottengono dei risultati notevolmente maggiori:

- nell'artrite reumatoide i pazienti che riescono ad avere più di 15 giorni 'buoni' al mese salgono da 16 a 145 dopo le terapie biologiche (incremento del 65,9%), a fronte dei 12 in terapia convenzionale che arrivano, dopo la somministrazione, solo a 38 (incremento del 10,9%);
- nell'artrite psoriasica l'incremento è del 70,1% per i pazienti in terapia biologica (da 22 a 103 pazienti) a fronte del 34,5% per i pazienti in terapia convenzionale (da 11 a 20);
- nella spondilite anchilosante l'incremento realizzato dalle terapie biologiche è ancora maggiore, così come lo scarto rispetto alle te-

rapie convenzionali: 78,1% (da 15 a 118 pazienti) a fronte del 26,8% (da 8 a 11 pazienti).

Anche dal punto di vista lavorativo i dati relativi alle terapie biologiche indicano un netto miglioramento delle performance: il 75% dei pazienti intervistati afferma che, dall'assunzione dei farmaci biologici, ha visto aumentare il numero dei giorni in cui, per assenza di dolore e contrazioni nel movimento, ha potuto lavorare. Un ulteriore punto di forza offerto dalle più recenti terapie biologiche è la possibilità di autosomministrazione mensile, preferita dal 69% dei pazienti in trattamento intervistati. La valutazione complessiva dei pazienti sul trattamento con farmaco biologico è, infine, del tutto positiva:

- per il 97% rallenta la progressione della malattia;
- per il 96% limita l'avanzamento delle deformità articolari;
- per il 95% assicura sollievo di lunga durata;
- per il 93% provoca meno ricadute;
- per il 91% riduce il dolore e il gonfiore.

Gli *unmet needs*, ossia i bisogni non completamente coperti dai farmaci biologici, si riferiscono principalmente alla modalità di somministrazione dei farmaci, che sembra recare dolore e disagio nei pazienti. In particolare:

- per il 19% l'iniezione provoca malessere generale;
- per il 20% l'iniezione provoca dolore;
- per il 26% l'iniezione provoca irritazione/dolore.

MEDICINA ERBORISTICA

Alla scoperta del mondo (economico e non solo) delle erboristerie

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) circa il 25% di tutti i farmaci utilizzati negli Stati Uniti è derivato dalle piante e ben 7000 prodotti elencati nelle moderne farmacopee sono di origine vegetale. Sempre secondo l'OMS, ben l'80% della popolazione mondiale al giorno d'oggi utilizza la tradizionale medicina erboristica per la cura delle malattie. Tale percentuale è giustificata non tanto dalla 'riscoperta' dell'erboristeria da parte del mondo civilizzato, quanto piuttosto dal fatto che la maggior parte della popolazione mondiale non ha possibilità di accesso alle medicine moderne. Nei paesi occidentali un tempo l'erboristeria era un'attività prevalentemente a carattere tradizionale; al giorno d'oggi, invece, è a tutti gli effetti una vera e propria scienza le cui conoscenze vengono acquisite attraverso corsi di laurea triennali specifici, in genere forniti dalle facoltà di Farmacia (denominati in genere 'Corso di Laurea in Scienze e Tecniche Erboristiche'). In aggiunta a questi corsi universitari è possibile frequentare anche corsi di perfezionamento, ad esempio su piante medicinali, fitoterapia, elementi fitoterapici della medicina tradizionale orientale e così via.

L'unico riferimento normativo nel panorama italiano, *Disciplina della coltivazione, raccolta e commercio delle piante officinali*, risale addirittura agli anni '30 dello scorso secolo (L. 6 gennaio 1931, n. 99). Da diversi anni, tuttavia, le associazioni di categoria ed i professionisti del settore sono impegnati in una vera e propria battaglia affinché si possa giungere al riconoscimento ufficiale di questa attività che, a tutti gli effetti, è una professione.

Attualmente i prodotti erboristici e fitoterapeutici vengono assimilati nella categoria degli integratori alimentari utilizzabili a scopo salutistico: in questa categoria sono comprese, in un apposito elenco, le piante che è possibile utilizzare. Gli integratori alimentari vengono definiti come "quei prodotti alimentari destinati a integrare la normale dieta, utilizzabili come fonte concentrata di sostanze a effetto nutritivo o fisiologico" tra cui rientrano, appunto, anche i preparati vegetali. In pratica, sono tutti quei prodotti che si possono acquistare liberamente e che devono riportare sull'etichetta la dizione 'integratore alimentare' e che è

possibile trovare sotto forma di capsule, compresse, tavolette, soluzioni alcoliche, polveri, etc. Per legge, a questi prodotti non è possibile attribuire alcuna proprietà terapeutico-medicinale, ma – come suggerisce in un recente documento il Consiglio d'Europa – la capacità di "mantenere, supportare, ottimizzare" l'omeostasi del nostro organismo, ovvero la sua intrinseca capacità di mantenere in equilibrio le proprie funzioni fisiologiche.

Esiste poi un'altra lista di piante, anch'essa regolamentata, che, per gli effetti farmacologici più pronunciati, può essere utilizzata per la preparazione di determinati prodotti vendibili esclusivamente in farmacia: questi possono essere preparati dal farmacista stesso, se previsto dalla farmacopea (preparazioni officinali), altrimenti è necessaria la prescrizione medica (preparazioni magistrali).

I numeri

Alla data del 30 giugno 2011 le erboristerie in Italia erano 4329 (dati UnionCamere). Per quanto riguarda l'offerta, la categoria è dominata, almeno nel settore farmacia, dal leader di mercato, Aboca, con una quota del 22,4%, peraltro in crescita. Le altre aziende non superano il 6% di quota di mercato: fra le prime dieci troviamo Esi, Novartis, Planta Medica, Arkofarm, Specchiasol, Angelini, Bayer, Nathura e Solgar.

Per quanto riguarda le erboristerie, negli ultimi anni, a dichiarare una situazione di stabilità sono quelle di grandi dimensioni e quelle concentrate in prevalenza al Sud; il calo di vendite va invece a focalizzarsi nell'area del Nordest d'Italia e coincide con punti vendita di piccole dimensioni e con un solo addetto alla vendita.

A giocare un ruolo importante sull'aumento delle vendite degli ultimi 10-15 anni, invece, sono i cambiamenti intervenuti nella domanda del consumatore finale che è diventato 'fidelizzato' e sempre più sensibile all'aspetto 'naturale' e salutistico per ciò che riguarda la sua salute.

Gli integratori alimentari più richiesti, con una componente costituita da piante, sono quelli formulati per favorire le funzioni dell'apparato digerente e quelli per il controllo del peso.



C'è anche una certa differenza nella tipologia di prodotti venduti: le erbe sfuse ottengono buoni risultati di vendita specialmente nelle regioni meridionali, mentre al Nord l'acquirente tende a preferire il prodotto confezionato. La maggior parte delle erboristerie non fornisce altri servizi oltre la vendita, ad eccezione, nei punti vendita di medie dimensioni, della proposta di test sulle intolleranze alimentari (peraltro, in molti casi, discutibile dal punto di vista scientifico) o la consulenza del naturopata o di un nutrizionista.

Una ricerca abbastanza recente della Nielsen ha messo in evidenza come sia importante, nel determinare la vendita del prodotto, il consiglio dell'erborista che il cliente vede come un consulente della salute.

In farmacia, la categoria di integratori più venduta risulta quella dei fermenti lattici (vendite per 231 milioni di euro), seguiti dagli integratori per il controllo del peso (86 milioni di euro), dovuti in larga misura a nuovi lanci di prodotto; inoltre,

tra le categorie in crescita c'è anche quella degli antiossidanti. Una flessione sembra invece esserci per i multivitaminici, mentre in crescita progressiva risultano i calmanti e i favorenti il sonno.

Un ulteriore punto evidenziato nella ricerca riguarda il ruolo svolto dall'innovazione degli integratori, che riveste un ruolo chiave ai fini della crescita del mercato.

Il mercato degli integratori, fattura 1242 milioni di euro solo con le vendite in farmacia, canale privilegiato dove ogni anno si acquistano 92 milioni di confezioni, cui vanno aggiunti i 109,4 milioni di euro (per 19 milioni di unità) sviluppati dal secondo canale, la grande distribuzione organizzata.

Sommando anche i 6 milioni acquistati nelle parafarmacie e gli introiti delle erboristerie, l'intero indotto generato dal settore dei prodotti salutistici si attesta intorno a un miliardo e mezzo di euro.

Le motivazioni dei consumatori

Stando ai dati dell'OMS, il 25% delle patologie attualmente più diffuse è di tipo iatrogeno, ossia causato dall'abuso di farmaci. In questo contesto, il primo fondamentale vantaggio dei rimedi naturali sta nell'offrire un'alternativa, evitando in molti casi il ricorso ai medicinali.

È bene sottolineare, tuttavia, che 'naturale' non è sempre sinonimo di 'positivo' e di 'migliore', al punto che quando si desidera utilizzare una pianta con proprietà terapeutiche a scopo curativo è opportuno armarsi di una buona dose di prudenza e di cautela. Bisogna infatti sempre tenere presente che ogni pianta medicinale, a differenza dei farmaci di sintesi, contiene numerose sostanze, spesso addirittura alcune migliaia, e molti metodi tradizionalmente usati per renderle fruibili, quali infusi, decotti e polveri, non sempre garantiscono la composizione finale del prodotto in termini di concentrazione di principi attivi. Inoltre, molte erbe non sono mai state sottoposte a una vera e propria verifica scientifica delle loro supposte proprietà terapeutiche e continuano a essere utilizzate solo per tradizione, anche se a volte non hanno alcun reale potere curativo.

Il limite principale all'uso delle erbe riguarda però il contenuto in termini di principi attivi: non sempre, infatti, i prodotti erboristici sono corredati da una etichetta dettagliata, con indicazioni precise circa la quantità di principio attivo contenuta in ogni compressa o capsula, che è

cosa ben diversa dal dato, generalmente presente, relativo al peso di ciascuna pillola.

L'indicazione circa la percentuale di principio attivo presente nel prodotto erboristico viene definita 'standardizzazione', e pur non essendo ancora presente su tutte le confezioni immesse sul mercato, sta progressivamente diffondendosi, anche a seguito delle richieste degli stessi consumatori, ormai sempre più preparati e attenti ai dettagli.

Oltre quattro italiani su dieci (46,1%) acquistano integratori alimentari per una generica ricerca del benessere psicofisico. Più o meno la stessa percentuale (42,8%) lo fa per specifiche esigenze di salute. Il consumatore tipo prevalente è una persona con un livello di istruzione medio-alto almeno in cinque casi su dieci, che vive soprattutto nelle Regioni del Nord-Ovest (43,6%) e del Sud (39,7%) e nella maggior parte è una casalinga (49,6%).

Dalla ricerca risulta che la metà degli intervistati si fa consigliare dal medico (51,7%), in particolare le donne. Ma sono ancora molti gli italiani che si affidano al 'fai da te'. Il 33% (38,7% uomini e 30,2% donne), infatti, dice di decidere da solo quali integratori assumere e in quali periodi, anche se

il 7,5% dice di rivolgersi sempre al proprio farmacista o al proprio erborista di fiducia (2,5%).

Il fattore fiducia, che orienta verso la farmacia o l'erboristeria, è determinante per il 14,8%, mentre la variabile costo, che spinge verso il supermercato, influenza il 17,8% che si regola sulla base della convenienza (cosa a cui sembrano particolarmente attenti gli uomini, con il 23,5%).

Ad allarmare, infine, è il consumo di prodotti acquistati su internet, privi delle verifiche e dei controlli imposti dal mercato italiano. Sono infatti oltre 6 milioni gli italiani che sul web vanno a caccia di informazioni su salute e benessere.

Iacopo Bertini

Segretario dell'Associazione Biologi Nutrizionisti Italiani

Errata corrige

Nella parola chiave Telecardiologia integrata, pubblicata su Care 5, 2011, è stata erroneamente riportata l'affiliazione del dottor Pietro Manzi, che è attualmente direttore medico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese.

ALIMENTI ED ERBE PER LA SALUTE E IL BENESSERE

Guida ad un corretto utilizzo

di Iacopo Bertini, Michelangelo Giampietro,
Andrea Lugli

Negli ultimi anni è notevolmente aumentato l'interesse per tutti quei prodotti che, a torto o a ragione, sono considerati "salutistici". In alcuni casi queste sostanze sono sopravvalutate, in altri sono invece poco conosciute e il loro uso dovrebbe essere maggiormente consigliato. Questa guida pratica si propone di chiarire l'effettivo ruolo di alcuni alimenti, erbe e prodotti naturali mettendone in evidenza le proprietà, le potenzialità e le eventuali controindicazioni, così da favorire un corretto utilizzo.

Il Pensiero Scientifico Editore

Numero verde 800-259620



Approvazione e ritiro dei farmaci dal commercio Non sempre le autorità preposte condividono le decisioni

Il lungo iter sperimentale che precede l'autorizzazione di un nuovo farmaco al commercio rappresenta per molti, sia medici prescrittori sia pazienti, una garanzia assoluta non solo di efficacia, ma anche di sicurezza del farmaco stesso. In realtà, il ritiro di un farmaco dal commercio per problemi di *safety* rappresenta un evento non infrequente se, come dicono le statistiche, negli ultimi 50 anni in media poco più di due farmaci l'anno sono stati ritirati per questa ragione.

Quando un farmaco viene ritirato a causa di gravi reazioni avverse, il dubbio che più spesso serpeggia non solo tra pazienti e professionisti sanitari, ma anche tra gli stessi addetti ai lavori è: "era possibile individuare prima questi problemi, evitando di esporre la popolazione a simili rischi?"; la domanda diventa in alcuni casi drammaticamente pressante, soprattutto se al momento del ritiro il farmaco in questione era particolarmente diffuso presso la popolazione, come è stato il caso del Vioxx nel 2004, o se il problema ha avuto un elevato impatto mediatico, come per il Lipobay, al cui ritiro nel 2001 hanno fatto seguito mesi di accese polemiche, soprattutto presso la stampa italiana.

Purtroppo non sempre le Agenzie regolatorie (nazionali e sovranazionali), che sono le autorità preposte al monitoraggio (ed anche al ritiro) dei farmaci in commercio, sono di aiuto nel dirimere questi dubbi. Se infatti oggi sempre più medici sono consapevoli dell'importanza del costante monitoraggio dei farmaci anche nel post-marketing, per integrarne le informazioni sulla sicurezza derivanti dalla sperimentazione preclinica e clinica, come dovrebbero comportarsi questi stessi medici se l'esito di questo monitoraggio desse luogo ad interpretazioni opposte da parte di due o più Agenzie? Qual è il messaggio che arriverebbe all'opinione pubblica?

Situazioni di questo genere non sono ipotetiche; gli ultimi anni sono anzi stati testimoni di vivaci dispute su ritiro o sospensione di diverse molecole tra le diverse Agenzie regolatorie. Per esempio, la nimesulide è stata ritirata in Finlandia, Spagna e Irlanda a causa del rischio di tossicità epatica, ma rimane in commercio in altri Paesi comunitari (inclusa l'Italia), in quanto l'EMA ha stabilito che il suo rapporto rischio/beneficio rimane favorevole.

Un altro recente esempio è quello del rosiglitazone, farmaco antidiabetico sospeso dal mercato dall'EMA nel 2010, ma mantenuto dall'FDA negli Stati Uniti con alcune restrizioni all'uso (pazienti che non sono in grado di ottenere un adeguato controllo glicemico con altre terapie e che non possono assumere pioglitazone).

Ma qual è stato il motivo del suo ritiro e come è stato possibile che, pur disponendo delle stesse informazioni, le due più importanti Agenzie regolatorie mondiali siano giunte a conclusioni opposte?

La storia del rosiglitazone

Ripercorrendo le tappe che hanno riguardato la storia di questo farmaco, possiamo ricordare che già nel 2003 il centro di farmacovigilanza dell'OMS di Uppsala aveva richiamato all'attenzione la ditta produttrice del rosiglitazone circa il numero sproporzionato di segnalazioni che indicavano il farmaco come responsabile di eventi avversi cardiaci di tipo ischemico e di insufficienza cardiaca congestizia.

Nel 2007, una metanalisi pubblicata sul *New England Journal of Medicine* aveva dimostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di infarto miocardico (confermato in un aggiornamento della metanalisi pubblicato nel 2010) e un aumento della mortalità cardiovascolare associato all'uso di rosiglitazone... un paradosso, se si considera che ciò è l'esatto opposto di quello che un trattamento ipoglicemizzante dovrebbe ottenere, ovvero la prevenzione delle complicanze derivanti dal diabete, prima tra tutte quella cardiovascolare!

La raccomandazione dell'EMA di sospendere dal mercato il rosiglitazone e le sue associazio-



ni arriva soltanto il 23 settembre 2010, a fronte dei risultati degli studi pubblicati nello stesso anno, che non facevano altro che confermare i rischi emersi sin dalla sua immissione in commercio, nel 2002. In particolare due nuovi studi, apparsi nell'estate 2010, avevano confermato che il rosiglitazone espone i pazienti diabetici ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Nello stesso arco di tempo, sul fronte americano, l'FDA, analizzando i dati forniti dalla ditta produttrice, aveva confermato l'associazione tra rosiglitazone ed eventi cardiaci ischemici (OR 1,38; IC 95% 1,1-1,8; $p = 0,02$) e l'Advisory Committee dell'Agenzia statunitense si era chiaramente espresso sull'aumento del rischio di infarto miocardico. Non solo, ma nel 2009, l'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes pubblicarono un documento condiviso in cui si raccomandava di non utilizzare più il rosiglitazone.

Alla luce di nuovi dati, nel 2010 l'FDA e l'EMA avviarono una rivalutazione del rischio/beneficio di rosiglitazone, giungendo, come già detto, a conclusioni e provvedimenti differenti.

Da sottolineare, tra l'altro, che all'interno dell'Advisory Committee dell'FDA, che si doveva pronunciare sulla sorte del rosiglitazone, i pareri degli esperti erano assolutamente disomogenei, in quanto alcuni si erano espressi a favore della permanenza del farmaco sul mercato senza nessun tipo di intervento regolatorio, altri si erano espressi per una modifica degli

stampati, altri volevano una restrizione d'uso ed altri ancora erano a favore del ritiro dal mercato. L'opinione pubblica statunitense era invece in maggioranza favorevole al ritiro del farmaco dal mercato.

I dubbi rimangono

Senza entrare nel merito delle decisioni delle Agenzie, l'interrogativo che rimane è quale delle due Agenzie abbia preso la decisione giusta. Ma soprattutto, se i panel di esperti hanno lavorato sugli stessi dati, hanno visualizzato le stesse misure di associazione, hanno considerato le stesse alternative terapeutiche, perché sono giunti a pareri così divergenti, su un rischio peraltro già segnalato da anni? Viene anche da chiedersi quando i dati disponibili sono talmente solidi ed inconfutabili da permettere una decisione univoca.

La storia della farmacovigilanza è costellata di decisioni tardive, provvedimenti dissonanti e rivalutazioni, sin dalle sue origini. Basti pensare alla talidomide, il cui rischio teratogeno fu reso noto alla comunità scientifica a distanza di un anno dalla lettera del ginecologo australiano McBride alla rivista *Lancet*, perché l'Editorial Board del tempo era perplesso all'idea di pubblicarla in assenza di ulteriori conferme, cosa che avrebbe potuto evitare la nascita di migliaia di bambini focomelici.

Per citare esempi più recenti, basti pensare al tolcapone, farmaco antiparkinson immesso in commercio nel 1998 e sospeso 2 mesi dopo per il rischio di grave tossicità epatica, sospensione successivamente revocata; dal canto suo, l'FDA non lo ritirò mai dal mercato, ma ne limitò l'uso. Ancora oggi, come sottolinea la rivista *Prescrire International*, a causa della mancata trasparenza da parte dell'azienda produttrice e delle Agenzie regolatorie, non è dato di sapere se le misure restrittive abbiano effettivamente ridotto il rischio di epatotossicità grave.

E per tornare ai glitazoni, interessante è la storia del capostipite, il troglitazone. Il farmaco fu approvato dalla FDA nel gennaio 1997 e quasi subito cominciarono ad essere segnalati i primi casi di danno epatico grave. Tuttavia, il farmaco non fu ritirato perché si ritenne che i benefici superassero i rischi. Nel frattempo, nonostante un *black-box warning* suggerisse un mo-

nitoraggio mensile dei livelli di transaminasi, le segnalazioni di eventi avversi gravi ed anche fatali aumentavano, tanto da portare l'FDA a ritirare il farmaco dal commercio 3 anni dopo la sua autorizzazione. Un fattore che pesò molto in questa decisione fu l'approvazione, rispettivamente nel maggio e nel luglio 1999, di altre due molecole della stessa classe, ritenute più sicure: rosiglitazone e pioglitazone!

Come già sappiamo il rosiglitazone ha condiviso il destino del suo capostipite e siamo in attesa di conoscere quale sarà quello del pioglitazone, attualmente sotto la lente di ingrandimento delle Agenzie regolatorie per il rischio di cancro alla vescica.

Il ruolo delle Agenzie regolatorie

Gli esempi citati rappresentano un utile spunto di riflessione per quanti operano nel mondo della sanità. Situazioni come quelle che si sono venute a creare nel caso del rosiglitazone possono seriamente minare l'autorevolezza degli organismi preposti alla salvaguardia della salute del paziente. Pur nella consapevolezza che neanche studi più composti ed accurati siano suf-

ficienti ad eliminare i rischi di eventi avversi inattesi associati all'uso di farmaci, e che quindi sia necessario anche nel futuro convivere con una certa quota di incertezza, è di fondamentale importanza che le Agenzie regolatorie compiano ulteriori sforzi per prendere decisioni in modo più tempestivo e trasparente. Ciò non soltanto per tutelare la propria credibilità, ma soprattutto per dare ai medici un orientamento certo (e possibilmente univoco) sul buon utilizzo dei farmaci.

Giovanni Polimeni e Achille P. Caputi

Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

BIBLIOGRAFIA

- Nissen SE, Wolski K: N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.
 Nissen SE, Wolski K: Arch Intern Med 2010; 170: 1191-201.
 Nathan DM et al: Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
 Woodcock J et al: N Engl J Med 2010; 363: 1489-91.
 Cheung BMY: Expert Rev Clin Pharmacol 2010; 3: 723-5.
 Editorial Staff: Prescrire International 2006; 15: 54-7.
 Lee WM: N Eng J Med 2003; 349: 474-85.

GEOFFREY ROSE E LA STRATEGIA DELLA MEDICINA PREVENTIVA

Seconda edizione italiana

a cura di Simona Giampaoli e Serena Vannucchi

Presentazione dell'edizione italiana di Jeremiah Stamler

Nota introduttiva di Kay-Tee Khaw e Michael Marmot

Pubblicati per la prima volta in alcuni famosi articoli e poi raccolti nel 1992 nel libro *The Strategy of Preventive Medicine*, gli insegnamenti di Rose e il concetto di distribuzione collettiva come punto focale della prevenzione sono ancora diffusi e rilevanti e le sue idee continuano ad influenzare le strategie della medicina preventiva per il miglioramento dello stato di salute. A due decenni dalla prima pubblicazione, la voce e la chiara visione di Geoffrey Rose continuano a parlarci attraverso questo volume, arricchito dalla nota introduttiva di Kay-Tee Khaw e Michael Marmot e dalla presentazione alla seconda edizione italiana dell'amico Jeremiah Stamler.



Il Pensiero Scientifico Editore
 Numero verde 800-259620

Le nuove linee guida europee per la gestione e il trattamento delle dislipidemie: le dislipidemie familiari

Le linee guida ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie, prodotto dalla task force della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della European Atherosclerosis Society (EAS), sono state pubblicate lo scorso luglio. Un capitolo del documento è stato dedicato alle dislipidemie familiari.

Sono oggi note diverse patologie lipidiche genetiche, tra le quali l'ipercolesterolemia familiare (FH) rappresenta la forma più comune e più fortemente associata allo sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD). Più spesso il modello

di ereditarietà suggerisce che non sia un grave disturbo a carico di un singolo gene (forma monogenica) a causare l'anomalia, ma piuttosto che essa derivi da più di una variante dei geni delle lipoproteine (forma poligenica). È perciò molto comune trovare alti livelli di colesterolo LDL o di trigliceridi o bassi livelli di HDL in diversi membri della famiglia.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

L'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) colpisce 1 persona su 500. È una condizione a trasmissione dominante ed è generalmente totalmente penetrante. Le persone affette mostrano generalmente livelli di colesterolo LDL che sono circa il doppio di quello, ad esempio, di fratelli non affetti.

Clinicamente, l'HeFH può essere riconosciuta da livelli particolarmente elevati di LDL (nel range di 200-400 mg/dL) in età adulta. Solitamente i livelli di trigliceridi sono normali, ma occasionalmente possono essere elevati negli adulti, soprattutto se obesi. Il tipico paziente HeFH può in apparenza non rispondere alla tradizionale concezione di soggetto a rischio di eventi coronarici e i metodi classici di stima del rischio CV sulla base di equazioni di rischio non sono da soli sufficienti a valutare gli individui con FH. Inoltre, il rischio CV di un paziente HeFH può essere notevolmente migliorato con un trattamento precoce. D'altra parte, se non curata, la maggioranza degli uomini e delle donne affette avrà malattia coronarica sintomatica dai 60 anni, e la metà degli uomini e il 15% delle donne andranno incontro a morte.

Poiché i pazienti che iniziano una terapia ipolipemizzante prima di sviluppare una malattia coronarica (CAD) possono godere di un'aspettativa di vita normale se la patologia è ben gestita, la correttezza della diagnosi e l'appropriatezza del trattamento farmacologico diventano momenti fondamentali della cura di queste forme dislipidemiche.

Le linee guida europee suggeriscono uno degli algoritmi diagnostici più utilizzati, di supporto

CRITERI DIAGNOSTICI DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE (MedPed/WHO)

Criteria	Punteggio	
Storia familiare	Presenza prematura* di malattie coronariche e/o di livelli di C-LDL >95° percentile nella parentela di 1° grado	1
	Presenza di xantomi tendinei nella parentela di 1° grado e/o di livelli di C-LDL >95° percentile in bambini con età <18 anni	2
Storia clinica	Presenza prematura* di malattie coronariche	2
	Presenza prematura* di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
Esame fisico	Xantomi tendinei	6
	Arco corneale non senile (<45 anni)	4
Colesterolo LDL	C-LDL >330 mg/dL	8
	C-LDL 250-329 mg/dL	5
	C-LDL 190-249 mg/dL	3
	C-LDL 155-189 mg/dL	1
FH certa	>8	
FH probabile	6-8	
FH possibile	3-5	
Nessuna diagnosi	<3	

*<55 anni per gli uomini; <60 anni per le donne

al medico di medicina generale, per l'identificazione dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote attraverso una semplice anamnesi clinica e biochimica del paziente e dei familiari di primo grado.

La gestione del paziente HeFH non si limita a consigli su uno stile di vita sano e alla prescrizione di farmaci ipolipemizzanti, ma implica anche la garanzia che i pazienti abbiano accesso immediato alle analisi per rilevare la presenza di importanti malattie aterotrombotiche. Idealmente la gestione di questi pazienti dovrebbe riguardare centri specialistici, che possano fornire una consulenza sullo stile di vita, in particolare sulla dieta e sull'interruzione del fumo, e un continuo monitoraggio dei livelli lipidici e del quadro clinico cardiovascolare.

Il trattamento farmacologico deve essere rigoroso, ma usato con cautela nelle donne in età fertile. Non sembrano esserci evidenze per adottare target di LDL per il trattamento con statine diversi da quelli di altri pazienti a rischio notevolmente aumentato. Si deve, tuttavia, tener conto che in pazienti con concentrazioni pretrattamento particolarmente elevate è probabile che, anche con alte dosi di farmaci, non si raggiungano livelli di LDL inferiori a 70 mg/dL. L'obiettivo dovrebbe essere quindi la riduzione del colesterolo LDL massima ottenibile senza effetti collaterali. Generalmente sono indicate atorvastatina o rosuvastatina titolate alle dosi massime. Per i pazienti il cui colesterolo LDL elevato non raggiunge gli obiettivi terapeutici alla massima dose tollerata di statina si dovrebbe considerare la terapia di combinazione (con scelta tra resine a scambio ionico o ezetimibe o la loro associazione).

Nel riquadro a destra sono riassunte le principali raccomandazioni.

Iperlipemia familiare combinata

L'iperlipemia familiare combinata (FCH) è una forma altamente prevalente di dislipidemia genetica (1:100) e una causa importante di CAD prematura. È caratterizzata da livelli elevati di LDL, trigliceridi (TG) o entrambi. Il fenotipo è determinato dall'interazione di più geni e dell'ambiente e anche all'interno di una stessa famiglia mostra un'elevata variabilità inter- e intrapersona. Pertanto, la diagnosi è spesso carente nella

RACCOMANDAZIONI

FH è sospettata in pazienti con CVD e con <50 anni (uomini) o <60 anni (donne), in soggetti con storia familiare di CVD premature o in soggetti con storia familiare di FH nota

Si raccomanda di confermare la diagnosi con criteri clinici o, quando possibile, con l'analisi del DNA

Lo screening dei familiari è indicato quando a un paziente viene diagnosticata la FH eterozigote; se possibile, è suggerito un controllo a cascata di tutta la famiglia del paziente

Nei pazienti FH eterozigote è raccomandata la statina ad alte dosi e, ove necessario, la combinazione con inibitori dell'assorbimento di colesterolo e/o con sequestranti degli acidi biliari

I figli di pazienti con FH devono:

- essere sottoposti a esame diagnostico il prima possibile
- essere educati ad un corretto regime dietetico
- essere indirizzati a trattamento farmacologico nella tarda infanzia o nell'adolescenza

I figli di pazienti con FH omozigote richiedono attenzione particolare già dal primo anno di vita

Il trattamento deve essere finalizzato al raggiungimento del target specifico per i soggetti ad alto rischio (100 mg/dL) o del target specifico per i soggetti a rischio molto alto in presenza di CVD (70 mg/dL). Se non è possibile raggiungere i target, deve essere perseguita la massima riduzione di colesterolo LDL utilizzando appropriate combinazioni di farmaci alle massime dosi tollerate

Oltre all'ipercolesterolemia familiare, esistono altre forme ereditarie di dislipidemie, caratterizzate da aumento del rischio cardiovascolare e per le quali sono richiesti la diagnosi tempestiva e il trattamento opportuno.

pratica clinica; la combinazione di apoB >120 mg/dL, TG >133 mg/dL e una storia familiare di malattia cardiovascolare precoce può essere utilizzata per identificare i soggetti che, molto probabilmente, hanno FCH. Il trattamento con statine in questi pazienti si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.



Disbetalipoproteinemia familiare

La disbetalipoproteinemia familiare è una patologia molto rara, generalmente ereditata come una malattia autosomica recessiva con penetranza variabile. La maggior parte dei casi è omozigote per apoE2. La sindrome si sviluppa spesso in presenza di dislipidemia associata a ipertrigliceridemia, diabete mellito, obesità o ipotiroidismo. Questa dislipidemia produce un quadro clinico caratteristico, in cui colesterolo totale e trigliceridi sono entrambi molto elevati. Il rischio di CAD è molto alto ed è spesso presente aterosclerosi accelerata delle arterie femorale e tibiale. Un semplice test di screening prevede la misurazione del rapporto tra apoB e colesterolo totale: se è $<0,15$, la diagnosi è probabile.

Il trattamento dei pazienti affetti da disbetalipoproteinemia familiare deve essere effettuato in una clinica specializzata; molti casi rispondono bene a fibrati e statine, spesso impiegati in combinazione.

Carenza familiare di lipoproteina lipasi

La carenza familiare di lipoproteina lipasi è dovuta a un difetto nel catabolismo di chilomicroni e VLDL, con conseguenti iperchilomicronemia e livelli di TG >1330 mg/dL. Essa si verifica in pazienti omozigoti o eterozigoti per mutazioni dell'enzima lipoproteina lipasi (LPL). Un difetto simile nel catabolismo dei trigliceridi può essere prodotto da carenza ereditaria di apoC2.

Le mutazioni del gene per altre apolipoproteine (apoCIII e apoA5) o delle proteine che interagiscono stanno inoltre emergendo come causa di grave ipertrigliceridemia.

Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al: ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (Suppl 1): 1-44.

Veenkamp MS, de Graaf J, Bredie SJ et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 274-282.

DeMott K, Nherera L, Shaw EJ et al: Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.

World Health Organization, Human Genetics Programme: Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva 1999, WHO.

Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ: Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 59-65.

Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al: Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK. Relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006; 43: 943-949.

FOCUS OFTALMOLOGIA: LE SFIDE DEL TERZO MILLENNIO

Alle patologie della visione è dedicato *Appropriatezza nella prevenzione, diagnostica e terapia in oftalmologia*, l'ultimo dei Quaderni del Ministero della Salute che analizza l'attuale assetto dell'assistenza oftalmologica in Italia.

Nei primi due capitoli viene evidenziata la necessità di una riorganizzazione della rete dei servizi oftalmologici per ottimizzare le risorse umane e tecnologiche, ridefinire i percorsi clinico-organizzativi, migliorare la qualità e l'equità nell'accesso alle cure in considerazione della persistenza di alcune criticità riconducibili, in particolare, alla disomogeneità territoriale nella distribuzione dei posti letto e dei servizi ambulatoriali.

Il *Quaderno* descrive quindi le patologie più importanti del sistema visivo, suddivise in base all'età, illustrando l'importanza di percorsi diagnostico-terapeutici appropriati, che coinvolgano direttamente tutta l'équipe medica per fornire al paziente un'assistenza migliore.

Alla diagnostica strumentale, e in particolare all'appropriatezza d'uso delle nuove tecniche di imaging, è dedicato un capitolo che approfondisce l'appropriatezza del loro impiego nel glaucoma e nelle patologie maculari.

Una parte significativa della pubblicazione è dedicata anche a far conoscere i bisogni e le realtà con le quali si confrontano gli ipovedenti o i ciechi, sottolineando la necessità di implementare percorsi di riabilitazione che rispondano in modo positivo all'integrazione delle persone con disabilità visiva nel contesto sociale.

Abbiamo rivolto alcune domande a **Marco Centofanti**, che ha partecipato al gruppo di lavoro che ha redatto il *Quaderno*, per approfondire le tematiche relative al glaucoma.



Glaucoma: strategie di prevenzione e nuove armi terapeutiche

A colloquio con **Marco Centofanti**

Professore aggregato presso

l'Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Direttore della linea di ricerca sul glaucoma presso l'IRCCS

Fondazione GB Bietti, Roma

Prima l'inserimento nel Piano Nazionale della Prevenzione per il triennio 2010-2012 di un capitolo sulla prevenzione della cecità e dell'ipovisione, ora un intero Quaderno del Ministero della Salute (di cui è curatore insieme ad altri esperti dell'area) sull'oftalmologia. Le malattie della visione ricevono finalmente l'attenzione politico-istituzionale che meritano?

Nel terzo millennio la maggior parte delle informazioni e delle attività socioculturali utilizza la funzione visiva come sistema primario. È quindi evidente che una ridotta capacità visiva ha un impatto devastante sia sulla vita lavorativa sia sulle attività socioculturali. Da questo deriva che le malattie della vista rappresentano un problema significativo per le politiche sanitarie. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che ci sono oltre 161 milioni di persone con gravi problemi di vista ed è stato calcolato che circa l'80% delle affezioni responsabili di questi deficit visivi potrebbe essere prevenuta o curata.

La sfida dell'oftalmologia del terzo millennio è rappresentata da questo: la prevenzione delle malattie che possono determinare gravi deterioramenti della visione. Queste problematiche sono state valutate e recepite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che ha organizzato il piano denominato *Vision 2020: The Right for Sight* (il diritto alla vista) per la prevenzione della cecità, che ha come obiettivo principale quello di:

- rafforzare l'impegno politico, finanziario e tecnico degli Stati membri per sconfiggere la cecità evitabile e le disabilità visive;

GUARDIAMOCI NEGLI OCCHI

Guardiamoci negli occhi e con il dialogo combattiamo il ladro silenzioso della vista, il glaucoma. Questo il fine della campagna **Guardiamoci negli occhi**, che intende contribuire a una migliore conoscenza del glaucoma e a facilitare il dialogo e la relazione tra oculista e paziente. Patrocinata dalle società scientifiche AISG (Associazione Italiana Studio Glaucoma) e SIGLA (Società Italiana Glaucoma), è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di MSD Italia.

Tre gli strumenti di questa iniziativa – un poster, un quaderno, un sito web e un cortometraggio – uno solo l'obiettivo: tenere sotto controllo la malattia per consentire la migliore qualità di vita possibile.

Il cortometraggio indaga gli aspetti psicologici ed emotivi legati alla scoperta del glaucoma e al percorso che porta ad una migliore e più consapevole gestione della malattia. Il video è infatti destinato a essere strumento di approfondimento in occasione di incontri tra medici e pazienti, organizzati dai Centri Glaucoma che aderiscono all'iniziativa.

Il poster descrive correttamente cosa avviene quando il glaucoma avanza e gradualmente si perdono porzioni di campo visivo, a partire dalle zone periferiche. Per la prima volta si supera la vecchia e fuorviante rappresentazione dell'immagine con i buchi neri, nella quale tra l'altro il paziente faceva fatica a riconoscersi. Il gioco cui ci siamo ispirati è il celebre "scopri le differenze", che mette a confronto l'immagine vista da una persona sana con quella di una persona che soffre di glaucoma.

Il Quaderno è uno strumento di supporto al paziente per appropriarsi della malattia e combatterla al meglio, in collaborazione con il medico. Compito di spiegare il glaucoma è affidato ad una graphic novel realizzata in collaborazione con uno specialista del genere, il fumettista Alessandro Baroncini.

Per saperne di più:
www.guardiamocinegliocchi.it

- sviluppare e rafforzare le politiche nazionali, i piani e programmi per la salute degli occhi e la prevenzione della cecità;
- aumentare ed espandere la ricerca per la prevenzione della cecità e della disabilità visiva;
- migliorare il coordinamento tra le parti interessate a livello nazionale e internazionale per la prevenzione della cecità e della disabilità visiva.

L'Italia è coinvolta in posizione preminente nel Piano 2009-2013 e a questo scopo è stata istituita la Commissione Nazionale di Prevenzione Cecità ed Ipovisione, per l'implementazione, il monitoraggio e la valutazione periodica del piano. Inoltre per la prima volta nel Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012 del Ministero della Salute, in cui si affronta direttamente – tra gli obiettivi previsti – quello della prevenzione primaria, c'è un paragrafo dedicato alle malattie oculari e specificatamente alla prevenzione della cecità e dell'ipovisione, che dà rilievo all'impatto che queste patologie comportano.

Oltre ad essere state per la prima volta inserite nel Piano di Prevenzione Nazionale, le malattie della vista sono state oggetto di uno specifico Quaderno della Salute ad esse dedicato, nel quale si cerca di indicare una via condivisa dai diversi attori coinvolti per risolvere le sfide importanti che attendono l'oftalmologia nel nuovo decennio, nello spirito di questi volumi, che per la prima volta cercano di coinvolgere tutte le componenti della sanità nell'affrontare i problemi della salute dei cittadini.

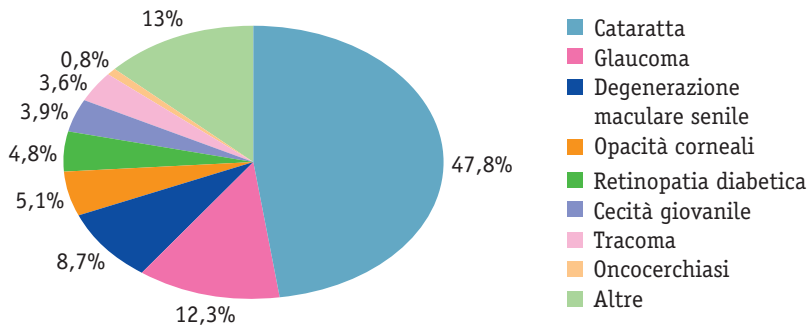
Quindi si può concludere che finalmente le malattie della visione hanno ricevuto la giusta attenzione politico-istituzionale che nella società moderna meritano le scienze visive e di questo è doveroso ringraziare il Ministero della Salute in tutte le sue componenti, che ha fortemente indirizzato questo cambiamento di rotta.

Con riferimento specifico al glaucoma, qual è la situazione attuale nel nostro Paese in termini di prevalenza ed incidenza?

Il glaucoma è una malattia sociale, seconda causa di cecità al mondo. Si contano circa 90



Figura 1 - Cause di cecità nel mondo espresse in percentuale (modificata da WHO 04.138).



milioni di persone affette, con un'incidenza della malattia che, a causa dell'invecchiamento della popolazione mondiale, tende ad aumentare. Purtroppo in Italia è molto difficile poter condurre studi epidemiologici soprattutto per la quantità di risorse che questi studi impiegano. I dati più significativi in questo senso provengono ancora dal bellissimo studio epidemiologico condotto dall'allora Direttore della Clinica Oculistica di Verona Professor Bonomi, coadiuvato dall'attuale Direttore della stessa clinica, professor Marchini. Lo studio è stato condotto a Egna-Neumarkt, piccolo centro dell'Alto Adige, ed ha fornito materiale per diverse pubblicazioni nelle riviste oftalmologiche più prestigiose*.

In Italia, oltre 1.000.000 di persone è colpito da glaucoma con una maggiore prevalenza al Nord (48%), seguito dal Sud (28%) e dal Centro (24%); in Europa le cifre sono sovrapponibili, con variazioni dovute più all'età media della popolazione che all'area geografica di per sé.

La malattia ha una prevalenza complessiva pari circa al 2,5-3% nella popolazione di etnia bianca sopra i 40 anni; tra tutte le forme cliniche, la più diffusa è il glaucoma primario ad angolo aperto con una prevalenza dell'1,4%, che sale al 5-7% circa negli ultrasessantenni. La prevalenza delle forme a bassa pressione e ad angolo stretto è invece inferiore, pari allo 0,6% per entrambi.

La prevalenza dell'ipertensione oculare semplice, condizione non associata a danni, ma a ri-

*Nel fascicolo Glaucoma: epidemiologia di una patologia silente (Careregioni, suppl a Care 4 2008, pp 3-6) il professor Marchini ha ampiamente illustrato i risultati di questo studio.

schio di conversione in glaucoma (10% circa in 5 anni), è superiore, arrivando al 3,2% secondo i dati dell'Egna-Neumarkt Glaucoma Study o addirittura al 7-10% secondo altre fonti.

Quali le strategie di prevenzione della patologia?

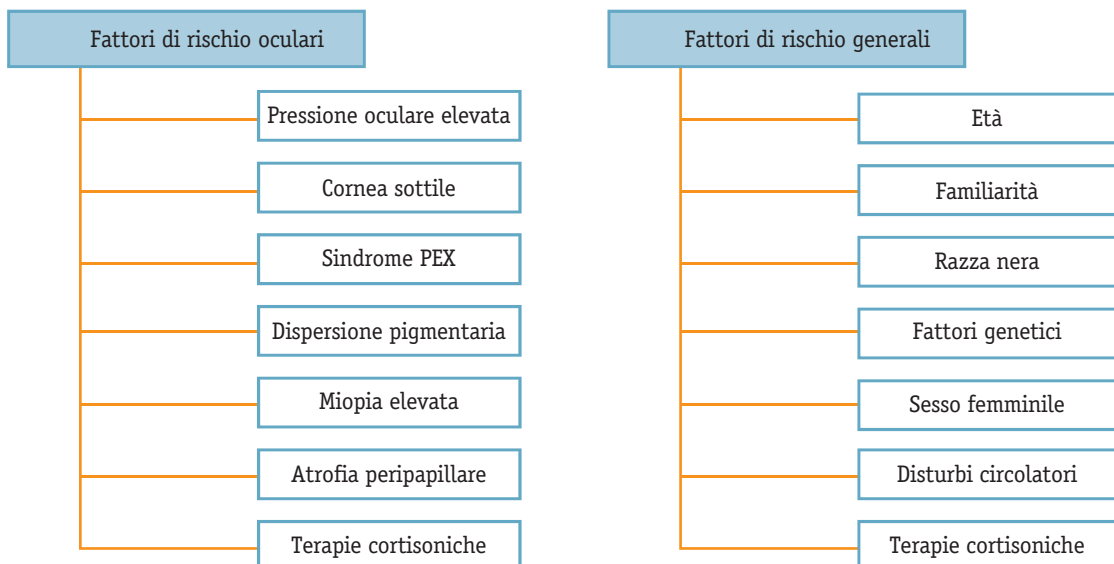
La natura asintomatica della maggioranza dei tipi di glaucoma ed il carattere irreversibile del risultante deficit visivo impongono l'individuazione di efficaci strategie di screening, se si vogliono porre in essere interventi precoci in grado di salvaguardare la funzione visiva. L'identificazione dei fattori di rischio, insieme a un'attenta valutazione morfofunzionale del nervo ottico, sono il primo passo di un iter diagnostico che a volte richiede controlli seriali prima di giungere a una diagnosi di certezza.

Si parla di glaucoma come del 'ladro silenzioso della vista', dal momento che sino alle fasi finali della malattia non dà alcun sintomo. In una malattia del tutto asintomatica quali sono le principali leve su cui agire per migliorare la capacità di una diagnosi e cura precoci?

Proprio a causa della sua natura silenziosa, circa la metà delle 800.000 persone affette da glaucoma in Italia non sa di averlo e molti di coloro che hanno ricevuto una diagnosi in occasione di una visita di controllo stentano a prendere coscienza della malattia e dei suoi rischi, e faticano a trovare le motivazioni per aderire per sempre a una terapia che, inizialmente, può farsi sentire più della malattia. A conferma in uno studio pubblicato recentemente si afferma che il 30% di coloro che hanno ricevuto una diagnosi di glaucoma non inizia la terapia ed un paziente su due non la segue correttamente.

Proprio alle persone che scoprono di avere il glaucoma e hanno difficoltà ad aderire alla terapia si rivolge la campagna *Guardiamoci negli occhi*. Se è vero che è importantissimo, a partire dai 40 anni, sottoporsi a visite di controllo preventive, è altrettanto importante migliorare l'approccio alla terapia. La scoperta di soffrire

Figura 2 - Fattori di rischio per glaucoma



di glaucoma non si deve tradurre in un'occasione perduta, ma in un vantaggio a favore del miglior controllo della malattia e del mantenimento della migliore qualità di vita. Per il glaucoma, come nel caso di altre malattie croniche, un'iniziale difficoltà di comunicazione e condivisione delle informazioni e degli obiettivi tra medico e paziente è in grado di condizionare negativamente l'adesione al percorso terapeutico e di conseguenza il miglior controllo della malattia.

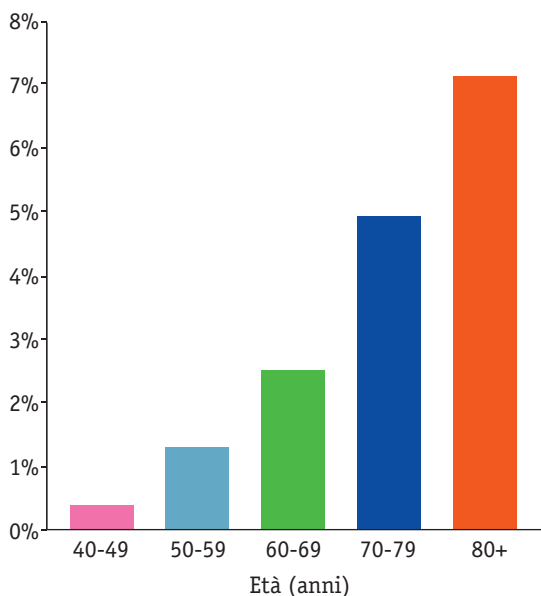
La campagna è assolutamente innovativa e ha l'obiettivo di attivare il paziente, rendendolo consapevole della sua malattia, e supportare il medico nell'opera di educazione e formazione all'approccio corretto alla terapia. Medico e paziente stringono così un'alleanza per raggiungere un obiettivo comune: tenere sotto controllo la malattia, garantendo la miglior qualità di vita possibile. A questo obiettivo rispondono gli strumenti messi a disposizione dalla campagna e realizzati con una particolare attenzione al linguaggio. Per venire incontro all'esigenza di semplicità e immediatezza richiesta dal paziente è stato scelto di esprimerci per immagini. Un fumetto che ha consentito di dare spazio alle emozioni, mantenendo forte la componente scientifica, ed un cortometraggio che attraverso immagini, musica e parole racconta una storia nella quale il paziente può ritrovarsi e riconoscersi o incontrare qualcosa che ancora non conosce.

Con riferimento specifico alla terapia, quali sono le 'armi' a disposizione e quali le innovazioni principali negli ultimi anni?

Lo scopo principale della terapia antiglaucomatosa è rappresentato dalla diminuzione della pressione intraoculare, che rappresenta il primo fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione del danno glaucomatoso. Da qualche anno è presente sul mercato una nuova classe di farmaci ipotonizzanti, le prostaglandine, che rappresentano al momento le sostanze con la maggior efficacia in termini di riduzione pressoria.

Oltre alla notevole efficacia, le prostaglandine hanno come reale vantaggio l'assenza di effetti collaterali sistemici presenti invece in maniera significativa nelle altre classi farmacologiche. Le prostaglandine presentano però una maggior irritabilità locale, che può causare una serie di fastidiosi effetti cosmetici quali la crescita delle ciglia ed una leggera pigmentazione periorbitaria. A questo si devono aggiungere gli effetti tossici locali dei conservanti impiegati nei colliri antiglaucomatosi, che possono essere molto importanti soprattutto per le terapie croniche come quelle antiglaucomatose. In questo senso una delle innovazioni principali è rappresentata dall'uscita di prostaglandine senza conservanti che ne aumentano la tollerabilità locale.

Figura 3 - Prevalenza del glaucoma in base all'età nella razza bianca (Baltimore Eye Survey, 1991).



Nel Quaderno si legge che note dolenti della terapia farmacologica di lunga durata sono gli effetti tossici esercitati dai conservanti e dai principi attivi stessi sulla superficie oculare. Esistono ad oggi farmaci in grado di minimizzare questo tipo di effetti (per esempio, farmaci senza conservanti)?

Sì, come ho precedentemente accennato è da poco disponibile per i nostri pazienti una prostaglandina senza conservanti, grazie alla diversa formulazione rispetto alle altre sostanze della stessa classe. Questo permette di evitare gli effetti a lungo termine legati al conservante, mantenendo l'efficacia del farmaco.

Quali i benefici concreti in termini sia di efficacia clinica sia di qualità di vita per il paziente derivanti dal loro impiego?

L'efficacia clinica di un farmaco è data non solo dalla sua potenza in termini farmacologici, ma anche dalla sua accettazione da parte del paziente. Infatti è più efficace quel farmaco impiegato regolarmente rispetto a quello che viene accettato con riluttanza dal paziente. Per la

natura stessa della patologia glaucomatosa spesso il paziente non avverte nessun disturbo dalla sua malattia se non quello delle gocce che deve instillare per terapia. Perciò la prima qualità di un farmaco antiglaucomatoso è la sua tollerabilità, che rappresenta il primo motivo di accettazione da parte del paziente.

Ci sono numerosi studi in letteratura che indicano come la tollerabilità locale sia il primo fattore che regola l'aderenza del paziente alla terapia antiglaucomatosa. Quindi, in termini di benefici concreti per il nostro paziente, una maggior aderenza alla terapia migliora sicuramente il follow-up della malattia e la qualità di vita.

Per chiudere, nel Quaderno si parla di appropriatezza diagnostica e clinica nel trattamento del glaucoma. Quali le 'linee guida' per garantirla?

L'appropriatezza di ogni trattamento nel caso di rischio di glaucoma o di malattia in atto deve essere basata sull'evidenza di poter ridurre l'incidenza di sviluppo o peggioramento del danno. Questo può essere raggiunto conoscendo il profilo di rischio di un paziente affetto da ipertensione oculare semplice, sulla base delle indicazioni fornite dagli studi OHTS ed EGPS, e in caso di glaucoma manifesto, conoscendo i fattori associati a maggior probabilità o velocità di progressione che impongano un trattamento più aggressivo.

In presenza di sospetto glaucoma o di glaucoma manifesto i pazienti ricevono una terapia ipotonizzante topica cronica che agisce diminuendo la pressione intraoculare rilevata alla diagnosi di un valore tale da rallentare o arrestare l'evoluzione del danno (pressione target che individui una funzione target da conservare) considerando l'età, l'aspettativa di vita del paziente e la velocità di progressione della malattia (calcolabile effettuando più campi visivi nelle fasi iniziali).

L'efficacia terapeutica viene valutata con il controllo tonometrico e con l'esecuzione di più campi visivi durante l'anno (è richiesto un minimo di 3 campi visivi l'anno per documentare in tempi utili i segni di peggioramento della malattia). ■ ML

DEVICE DI IMAGING PORTATILI

Sono grandi poco più di un palmare. Elaborano immagini spettacolari. I device di imaging portatili sono certamente utili, ma è importante mettere bene in chiaro quali sono le loro potenzialità e applicazioni per prevenire il cattivo uso e abuso. Se ne è discusso nell'ultimo Congresso Europeo di Cardiologia, dove Rosa Sicari dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa ha presentato le raccomandazioni dell'European Association of Echocardiography (EAE) sull'uso di questi nuovi strumenti.

Ecocardiografi portatili: quando servono?

A colloquio con **Rosa Sicari**

Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa

Dottressa Sicari, con il documento dell'EAE si vuole richiamare l'attenzione dei cardiologi sulle potenzialità dei device di imaging portatili...

Sì, ma non solo dei cardiologi. Consideriamo che questi dispositivi vanno in mano ad ecocardiografisti e cardiologi e anche, e in particolare, ad internisti e medici di medicina generale che non hanno un'esperienza pratica per l'utilizzo di apparecchi di *imaging* diagnostico. Da qui la necessità di definire indicazioni, competenza e training, sintetizzate in un documento ufficiale dell'Associazione Europea di Ecocardiografia.

Iniziamo con il delineare i campi di applicazione. Quando servono?

Con il nostro documento abbiamo posto alcune indicazioni generali. Questi strumenti trovano applicazione in diversi ambiti: dalla terapia intensiva e dalle unità coronariche, alla prima valutazione in ambulanza, fino allo screening negli studi di popolazione e sicuramente nel training dei cardiologi o per chi si avvicina alla tecnica dell'ecocardiografia.

Sono utilizzabili da chiunque?

Non esattamente. Uno dei punti delle nostre raccomandazioni riguarda infatti la formazione. Dovrebbe essere obbligatorio un training nel campo degli ultrasuoni per quelle figure professionali che non hanno già familiarità con questi strumenti diagnostici né esperienza. È fondamentale avere conoscenza della patofisiologia cardiocircolatoria. Questo è un aspetto importante soprattutto in un campo come quello dell'ecocardiografia che già soffre di una serie di problemi legati a una tecnica operatore dipendente: il rischio di diagnosi errate e, soprattutto, di non individuare malattie gravi è maggiore se l'operatore non è specializzato nella metodica. Le tecniche di imaging richiedono una competenza certificata per poter essere utilizzate. Deve essere chiaro che la tecnologia non è pericolosa di per sé, ma che bisogna saperla usare. Questo principio vale tanto per le tecnologie complesse, quanto per quelle apparentemente più semplici come gli ultrasuoni.

Per l'acquisto di questi strumenti non viene richiesta una certificazione di competenza?

Le aziende produttrici di ecocardiografi portatili per prime hanno avuto un atteggiamento prudente. Nella descrizione del device indicano quali sono i limiti diagnostici di queste apparecchiature. Inoltre hanno sponsorizzato corsi di formazione per medici di medicina generale e di medicina interna proprio per il timore di un utilizzo improprio dello strumento senza una formazione adeguata. Sono dell'idea che questa prudenza non dovrebbe interessare tanto il produttore ma piuttosto coloro che si occupano della formazione dei medici.

Quando ha presentato il documento dell'EAE al Congresso di Parigi quali sono stati i commenti in sala?

La platea era per lo più composta da ecocardi-

grafisti e da cardiologi che hanno familiarità con gli ultrasuoni. La preoccupazione principale emersa alla presentazione del documento a Parigi è stata quella di indicare un training specifico. Proprio in questa direzione si sta muovendo il Comitato di education dell'Associazione, che sta progettando corsi online per il training di base degli operatori sanitari non esperti in strumenti a ultrasuoni e che devono quindi acquisire una conoscenza di base per poter fare uso degli ecoscopi.

Questi device sono sul mercato da un paio di anni. Ci sono abbastanza evidenze per un loro utilizzo nella pratica clinica?

Sono stati condotti diversi studi. I primi pubblicati riguardano per lo più la concordanza dei parametri misurabili con questi device portatili e con gli ecocardiografi ad alta tecnologia.

LE RACCOMANDAZIONI DELLA EUROPEAN ASSOCIATION OF ECHOCARDIOGRAPHY IN QUATTRO PUNTI

- 1. Classificazione e rispettive indicazioni.** I dispositivi di *imaging* portatili non forniscono un esame ecocardiografico completo; dunque le indicazioni per il loro utilizzo sono limitate.
- 2. Refertazione.** Nella produzione e archivio del referto dell'esame effettuato con i device portatili deve essere riportata come parte dell'esame fisico del paziente; le immagini devono essere acquisite e archiviate secondo gli standard nazionali adottati per gli esami tecnici.
- 3. Training e certificazione.** Fatta eccezione per ecocardiografi, che secondo la legislazione nazionale sono certificati per svolgere l'ecocardiografia, è raccomandato per chiunque faccia uso di questi dispositivi un training specifico e una certificazione. Quest'ultima dovrebbe essere limitata ai quesiti clinici ai quali queste apparecchiature potenzialmente possono rispondere.
- 4. Informazioni ai pazienti.** Attraverso il consenso informato i pazienti devono essere correttamente avvisati che l'esame con la nuova generazione dei device di *imaging* portatili non sostituisce in toto il tradizionale ecocardiogramma.

Quest'anno è stato pubblicato un interessante studio che ha messo a confronto l'utilizzo di queste metodiche da parte di ecocardiografisti esperti ed ecografisti in training. Si stanno poi svolgendo altre ricerche di telemedicina sull'impiego di questi strumenti in ambienti ostili (come, per esempio, l'alta montagna) dove possono essere utilizzati perché oltre alle piccole dimensioni non richiedono corrente elettrica. Sul *JACC imaging* è in corso di pubblicazione uno studio sulla trasmissione attraverso telefonia mobile delle immagini acquisite in periferia a una sede centrale per lettura centralizzata dell'esame da parte di operatori esperti.

Una curiosità. Lei possiede un ecocardiografo portatile?

Sì. L'ho acquistato. Questi sono strumenti molto potenti, con un'alta qualità dell'immagine che in ecocardiografia è un requisito fondamentale perché la diagnosi è possibile solo con immagini di buona qualità.

Abbiamo quindi a disposizione una tecnologia di alto livello...

È una tecnologia molto utile, ma ancora sottoutilizzata. Noi cardiologi non ne sentiamo la necessità perché disponiamo di macchine di alta qualità, ma tutte le altre categorie di medici sì. O perlomeno dovrebbero sentirne la necessità perché se non si 'guarda' al cuore del paziente e quindi se non si usa l'*imaging* si può incorrere in una diagnosi sbagliata. È un potente strumento di visualizzazione che, completando l'esame fisico del paziente, consente la diagnosi di numerose malattie cardiache.

Laura Tonon

BIBLIOGRAFIA

Hot topics in echocardiography: the position of the European Association of Echocardiography. ESC Congress 2011.

Sicari R, Galderisi M, Voigt JU, et al. The use of pocket-size imaging devices: a position statement of the European Association of Echocardiography. Eur J Echocardiography 2010; 12: 85-7.



APPASSIONATI ALLA VITA

CI SONO MOMENTI CHE VALGONO ANNI DI RICERCA.

OGNI GIORNO PORTIAMO LA PASSIONE PER LA VITA NEI NOSTRI LABORATORI, NEI NOSTRI UFFICI, NEGLI OSPEDALI, NELLE VOSTRE CASE. LAVORIAMO PER MIGLIORARE LA SALUTE ATTRAVERSO LA RICERCA E LO SVILUPPO DI FARMACI E VACCINI INNOVATIVI. IL NOSTRO IMPEGNO RAGGIUNGE TUTTI, ANCHE ATTRAVERSO PROGRAMMI UMANITARI DI DONAZIONE E DISTRIBUZIONE DI FARMACI. PER ASSICURARE AD OGNI SINGOLA PERSONA UN FUTURO MIGLIORE

