

# CARE

costi dell'assistenza e risorse economiche

# 5

## SCIENZA E POESIA

A colloquio con **Umberto Veronesi**

Direttore Scientifico dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**P**rofessore, lo scorso settembre si è svolta la Sesta Conferenza Mondiale sul Futuro della Scienza, che ha affrontato come di consueto un tema al centro del dibattito scientifico e sociale. Prima di parlare nello specifico del tema della Conferenza, ci spiega come e perché è nata l'idea di sviluppare questo tipo di incontri?

La Fondazione Umberto Veronesi ha come missione, da un lato, di far progredire le scienze aumentando le potenzialità innovative della ricerca, dall'altro di creare nel Paese una consapevolezza del valore civilizzatore della scienza. Una scienza vista a volte con diffidenza, soprattutto quando le nuove acquisizioni pongono interrogativi di etica. Per questo credo sia fondamentale promuovere una cultura della scienza, divulgandola e facendola uscire dai circoli ristretti di scienziati ed esperti.

Le conferenze annuali, coerentemente con questo obiettivo, non sono discussioni tra scienziati, pur vantando fra gli *speaker* alcuni fra i più autorevoli uomini di scienza tra cui anche premi Nobel. L'audience è composta da persone delle diverse espressioni della cultura, professionisti, insegnanti, professori di scuola o universitari e soprattutto molti studenti. Con questa formula sono state affrontate tematiche di grande rilievo scientifico e sociale: l'evoluzione, l'energia, il problema alimentare nel mondo, il DNA e quest'anno i virus. Come Fondazione, inoltre, promuoviamo con forza anche la divulgazione dei valori morali della scienza, ci occupiamo dei grandi problemi sociali, come la pace nel mondo.

segue a pag 2

Anno 12 Settembre-Ottobre 2010

*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.*

- **Incontri**  
NUTRACEUTICA:  
LA SCIENZA DEGLI  
ALIMENTI CHE CURANO  
A colloquio  
con Ettore Novellino **4**
- **Dalla letteratura  
internazionale** **7**
- **Dossier**  
EMICRANIA E DONNA **14**
- **Parola chiave**  
BUDGET **24**
- **L'angolo della SIF** **31**
- **L'angolo della SITECS** **34**
- **L'angolo della SIFO** **36**
- **In libreria** **38**



Il Pensiero Scientifico Editore

[www.careonline.it](http://www.careonline.it)



**Umberto Veronesi (1925)** è un riferimento internazionale per la lotta contro il cancro. Autore di oltre settecento pubblicazioni scientifiche, ha ricevuto dodici lauree honoris causa e prestigiosi riconoscimenti mondiali. Direttore scientifico dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, ha creato nel 2003 la Fondazione Umberto Veronesi per il Progresso delle Scienze, dedicata allo sviluppo della cultura scientifica. Ministro della Sanità dall'aprile 2000 al giugno 2001, è oggi senatore della Repubblica.

**Il titolo della Sesta Conferenza è stato 'I virus: un nemico invisibile'. Se dovesse spiegare a non specialisti del settore che cosa è un virus e quali sono le minacce che da essi sono derivate o potrebbero derivare in futuro, cosa direbbe?**

La comunità scientifica dibatte se un virus sia o non sia un essere vivente. Il virus, infatti, quando è isolato, ad esempio in coltura, non riesce a sopravvivere; quando penetra in una struttura vivente di una cellula vegetale, animale, umana assorbe da quella cellula quanto ha bisogno per vivere e per riprodursi molto velocemente.

Questi virus sono in gran parte innocui, ce ne sono miliardi nel mondo, milioni nel nostro corpo; a volte forniscono addirittura anche qualche vantaggio alla cellula. Ci sono casi, invece, in cui possono modificarsi, avere delle mutazioni che diventano pericolose e creano patologie gravissime che tutti conosciamo; basti pensare al vaiolo, fonte di centinaia di migliaia di morti annuali in passato o alla poliomielite. I virus possono, inoltre, migrare lungo i fasci nervosi e localizzarsi nell'area del midollo spinale o addirittura cerebrale, creando seri problemi alla salute.

**Con riferimento specifico all'oncologia, cosa sappiamo dei virus?**

La scoperta che alcuni tumori sono causati da virus, relativamente recente, si è basata sull'osservazione che alcune infezioni persistenti, provocate dalla presenza di virus, sembravano preparare il terreno alla comparsa della malattia. Circa il 18% dei tumori umani in tutto il mondo può essere attribuito ad infezioni persistenti di virus, batteri o parassiti. Il virus dell'epatite C è spesso responsabile dello sviluppo del tumore del fegato, mentre il tumore del collo dell'utero, nella quasi totalità dei casi, è la conseguenza dell'infezione da HPV (*Human Papilloma Virus*). L'*Helicobacter Pylori* (HP) aumenta di circa 6 volte il rischio di un carcinoma gastrico; infine, tra le possibili cause dei linfomi non-Hodgkin, sembrano esserci due virus: il virus di Epstein-Barr, più diffuso nei Paesi sottosviluppati, e il virus HTLV-1.

Grazie alla conoscenza del ruolo degli agenti infettivi nello sviluppo di vari tipi di tumore, che si è sviluppata negli ultimi 30 anni, si sono quindi moltiplicate le metodiche diagnostiche per le infezioni croniche, mentre la ricerca si è attivamente impegnata nell'identificazione di vaccini in grado di sconfiggere virus e batteri che predispongono al tumore. Quello contro l'epatite B è ormai disponibile da oltre 20 anni e in Italia è obbligatorio, mentre il vaccino contro l'epatite C è in via di elaborazione. Il vaccino antipapilloma è stato di recente introdotto nella pratica clinica, mentre per l'*Helicobacter* e per gli altri virus, che favoriscono l'insorgere di alcuni tipi di linfomi, si dovrà attendere ancora qualche anno.

**La conoscenza della causa virologica ha condotto a un avanzamento nelle cure di questa tipologia di tumore?**

Si tratta di un progresso decisivo nella prevenzione della malattia. Come abbiamo visto, una volta identificato il virus oncogeno, si è cercato di mettere a punto un vaccino antivirale. Il problema è che, per ottenere il massimo dell'efficacia preventiva, è necessario che la vaccinazione avvenga prima dell'infezione. Nel caso del *Papilloma virus*, che si trasmette attraverso i rapporti sessuali, occorre quindi che la vaccinazione avvenga in un'età molto giovane.

La conoscenza della causa virologica del tumore del collo dell'utero ha avuto un impatto positivo anche sull'appropriatezza diagnostica. Sappiamo infatti che quasi tutte le donne contraggono il virus che però, sorprendentemente, dopo i trent'anni tende a scomparire, come se le difese dell'organismo riuscissero a eliminarlo. Alla luce di questa acquisizione, alle donne dopo i trent'anni facciamo quindi l'HPV-test, per identificare la presenza del virus, e non il pap-test, che invece basterà ripetere ogni cinque anni se il test virologico risulta negativo. Il pap-test annuale viene effettuato solo sulle donne a rischio, nelle quali cioè il test ha dato risultati positivi.

**All'interno della conferenza si è parlato anche di 'virus buoni'. Cosa significa?**



Si tratta di virus che vengono utilizzati per somministrare le terapie. Il virus, infatti, può svolgere un'importante funzione di vettore: penetrando nelle cellule può inserirsi anche nel DNA delle cellule stesse, causando problemi oppure, per l'appunto, portando benefici. Si pensi alla terapia genica: si scopre che alla base di una patologia c'è l'alterazione di una sezione del DNA, e che quindi, inserendo un pezzo di genoma normale al posto di quello alterato, la patologia potrebbe risolversi. Per fare questo si utilizzano i virus come vettori. È una strategia molto complicata e complessa, ma che può riuscire.

***Ha già pensato a quale potrebbe essere il tema della prossima Conferenza?***

La prossima Conferenza sarà dedicata alla mente. Si parlerà del pensiero dal punto di vista evolutivo: quando è comparso il primo pensiero nell'animale, quindi nell'uomo. Si discuterà di che cosa è il pensiero, di quando e come nasce un'idea e di quando e come si arriva a decidere. Verrà illustrato come funziona il nostro cervello e quali sono le anomalie del pensiero. E ancora, come le cellule nervose comunicano tra di loro, come si formano, come recuperiamo l'informazione mnemonica. Un mondo immenso ed estremamente affascinante.

***Per chiudere, Professore, una domanda di carattere più generale sulla scienza. La sua recente pubblicazione 'Dell'amore***

***e del dolore delle donne' è nel principio ispiratore e nella scrittura a tratti poetico. La scienza, quindi, si coniuga con la poesia?***

Ho scritto questo libro perché ho passato la vita curando donne, riuscendo ad entrare nel profondo dell'animo femminile in un momento di sofferenza, quando esso si presenta senza barriere, nella sua autenticità. Mi piace dialogare, confrontarmi, approfondire e con tutte le mie pazienti ogni occasione di incontro è stata ed è una vera e propria esperienza di vita. Ho imparato molto dalle donne, e molto dei miei atteggiamenti di oggi sono il prodotto del confronto che ho avuto il privilegio di avere nel corso della mia vita con tutte le donne che ho incontrato. Prima tra tutte mia madre, una donna che mi ha insegnato la tolleranza, la comprensione, l'attenzione al prossimo; una donna umile, semplice, ma di grande spessore. Adoro l'animo femminile, la sua sensibilità, la sua delicatezza quasi sacrale, purtroppo spesso profanata dalla volgarità maschile. Tutto questo compare nel mio libro.

Mi chiede se la scienza si coniuga con la poesia: la mia risposta non può che essere affermativa. Scrivere una poesia, significa riuscire a esprimere un proprio sentire, una propria sofferenza, una propria aspettativa sul futuro, con le parole adatte. Si tratta di un esercizio linguistico non banale, che presuppone una profonda conoscenza delle parole, del loro significato e allo stesso tempo della loro musicalità. In questo senso dico che la poesia è, a suo modo, scienza. ■ ML

## NUTRACEUTICA: LA SCIENZA DEGLI ALIMENTI CHE CURANO

A colloquio con **Ettore Novellino**

*Direttore del Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università degli Studi di Napoli Federico II; Componente del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Nutraceutica - SINUT*

**Professor Novellino, sentiamo sempre più parlare di nutraceutica. Ci aiuta a capire, da esperto qual è, di che cosa si tratta?**

Letteralmente nutraceutica è la crasi tra nutrienti e farmaceutica. È un campo che si è sviluppato da poco, con i primi segnali di crescita intorno al 2004-2005.

Per nutraceutici si intende un insieme di sostanze di origine naturale che hanno in sé componenti con definita e chiara attività farmacologica. Non possiamo e non dobbiamo considerarli farmaci, ma alimenti funzionali che possono prevenire o contribuire a curare soprattutto patologie dismetaboliche, concorrendo alla prevenzione dei danni d'organo indotti da queste patologie.

**Perché nasce e si sviluppa la nutraceutica?**

Lo sviluppo della nutraceutica si spiega come risposta a una nuova domanda di salute. Sappiamo, infatti, che con il progresso del SSN e con la disponibilità di farmaci efficaci nel curare la sintomatologia di molte patologie è cresciuto il numero di persone sane, ovvero di persone senza patologie o con una sintomatologia della patologia perfettamente controllata con i farmaci. Parimenti si è sviluppato un incremento della vita media: se negli anni sessanta la vita media era di 60 anni, nel 2000 è diventata di 80 anni, nel 2010 di almeno 83 anni. Quindi, in un brevissimo spazio di tempo, si è assistito ad una estensione degli anni di vita vissuti. La medicina è riuscita ad aggiungere 'anni alla vita' e ora la società chiede di aggiungere 'vita agli anni': tutto ciò che può mantenere uno stato psicofisico e fisiologico adeguato diventa un bisogno primario della popolazione. Esiste oggi una crescente richiesta di presidi che possano dare aiuto al comune funzionamento biofisiologico del nostro organi-

simo. Presidi che devono avere sicuramente un'acclarata valenza farmacologica, ma che non sono destinati a patologie specifiche: in risposta a questa domanda nasce e si sviluppa la nutraceutica.

**Ritiene che l'attuale quadro normativo-regolatorio sia adeguato rispetto a obiettivi di tutela della salute pubblica?**

Trattandosi di un campo che si è sviluppato di recente, ancora non esiste una normativa ad hoc. Tuttavia è chiaro che, essendo un mercato emergente e interessante sia per i potenziali consumatori che per i produttori, è opportuno iniziare a ragionare di una possibile normativa. Prima di qualsiasi riflessione sulla regolamentazione del settore, credo sia essenziale chiarire che il prodotto nutraceutico è qualcosa di diverso da un integratore alimentare e quindi deve seguire una regolamentazione diversa.

Si tratta, come dicevamo, di un alimento funzionale arricchito di un determinato componente che può intervenire ad aiutare il normale funzionamento dell'organismo. Trattandosi sostanzialmente di un 'farmaco per persone sane' è impossibile prevedere una sperimentazione simile a quella che si fa per i farmaci che curano specifiche patologie perché, in questo caso, manca sostanzialmente la sintomatologia. Per capire meglio, facciamo un esempio: quando si somministra un alimento arricchito in resveratrolo – noto antiossidante che protegge dall'invecchiamento cellulare – posso conoscere i suoi effetti potenziali, ma come faccio a dimostrare che essi vengano effettivamente esplicitati? Dovrei aspettare che la persona muoia per capire se il 'farmaco' ha contribuito effettivamente alla salute della persona, incrementandone gli anni vissuti.

È evidente, quindi, che esistono difficoltà oggettive legate alla natura stessa del nutraceuti-

co nel definire un assetto regolamentativo ad hoc e gli sforzi fatti in questa direzione sino ad oggi non hanno sortito alcun effetto significativo. L'Unione Europea, infatti, non ha ancora approvato tutti i foglietti illustrativi presentati per i prodotti nutraceutici.

Si sta cercando di capire come creare un percorso di registrazione che, pur non potendosi basare – per la natura stessa del prodotto oggetto di registrazione – su esempi di certa efficacia clinica, abbia comunque una valenza scientifica e clinica derivante dall'uso consolidato.

***Professore, lei ha prima sottolineato l'importanza della differenza tra integratori alimentari e nutraceutici. Potrebbe spiegarci meglio?***

Ritengo che la distinzione sia fondamentale, in quanto auspico per il nutraceutico una gestione congiunta del medico e del farmacista, oltre che ovviamente un canale distributivo diverso da quello dell'integratore alimentare. Gestione che consentirà a mio avviso di riqualificare ruoli professionali che rischiano di impoverirsi come risultato dell'evoluzione dei modelli assistenziali e di cura. Mi spiego meglio: è molto probabile che tra tre o quattro anni il medico di

famiglia si limiterà a prescrivere solo, o soprattutto, farmaci generici, perché tutti i farmaci innovativi o la gran parte degli stessi saranno gestiti a livello di ospedali e/o centri di elevata specializzazione. In farmacia, contemporaneamente, il farmacista si troverà a gestire solo questa tipologia di farmaci. A parità di condizioni, possiamo prevedere una crisi professionale del medico, relegato a curare solo piccole patologie, e del farmacista, cui si chiederà di continuare ad assicurare elevati livelli di qualità del servizio reso, ma con un ritorno economico decrescente.

Considerato questo scenario, o si sceglie di abbassare la qualità del primo livello di assistenza del SSN o si cercano nuovi contenuti proprio a partire dai nuovi bisogni di 'salute'. Oggi c'è un'incidenza di persone in sovrappeso di circa il 55% e di persone obese (MBI sopra 40) pari a circa il 18% della popolazione complessiva; entrambe condizioni predisponenti alla sindrome metabolica. Si assiste, quindi, ad un progressivo abbassamento della qualità e quantità della vita, ma anche ad un aggravio di spesa per il SSN. Proprio per gestire problematiche che diventano progressivamente più importanti, si è sviluppata con successo la *pharmaceutical care*. A questa credo si potrebbe opportunamente associare la *nutraceutical care*, nell'ambito della quale persone con patologie asinto-



matiche, legate a stili di vita non corretti, potrebbero diventare soggetti di attenzione da parte del medico e da parte del farmacista.

**Quale sarebbe, in particolare, il ruolo del farmacista in questo percorso di nutra-ceutical care?**

Dopo un percorso di preparazione certificato, al farmacista potrebbe essere affidato il compito di fare educazione alimentare in farmacia e prendersi

in carico persone in sovrappeso, provvedendo a sistematici e continuativi controlli e accompagnandole nel percorso di cura offrendo una consulenza nel campo della nutra-ceutica. Mi immagino, quindi, un percorso ben definito alla base del quale ci deve essere senz'altro un medico quando ci sono patologie conclamate (per esempio, un

paziente dismetabolico con diabete di tipo II), ma anche solo un farmacista e/o un biologo nel caso di un paziente con patologie non conclamate.

Si tratta di percorsi che suonano innovativi nel nostro Paese, ma che sono già ben consolidati in altri, come per esempio l'Inghilterra, dove sono addirittura previsti *grant* da parte del SSN ai farmacisti che si impegnano a seguire una

certo numero di persone con problemi di sovrappeso e obesità. *Grant* che rappresenta senza dubbio un aggravio immediato di spesa pubblica, ma che viene percepito come un investimento in salute cui conseguiranno risparmi di spesa futuri in ragione della prevedibile riduzione di incidenza di malattie a più alto costo.

**Per chiudere, professore, esistono o ritengono siano auspicabili attività di informazione/formazione nei confronti del farmacista e più in generale di chi può orientare le scelte dei potenziali fruitori?**

Con riferimento specifico all'Università Federico II, possiamo dire di essere stati i pionieri nella promozione di attività di formazione nel campo della nutra-ceutica. Sin dal 2000 ho provveduto a far inserire la nutra-ceutica come profilo professionale integrativo del corso di laurea in farmacia. Ora questo avviene praticamente in ogni università italiana. Inoltre, indipendentemente da dove si consegue la laurea, oggi la nuova normativa permette di integrare le proprie conoscenze iscrivendosi a un corso di perfezionamento per avere una certificazione ad hoc. Qui a Napoli, in particolare, da 5 anni è partito un corso di perfezionamento in 'Alimentazione, prodotti nutra-ceutici e nutrizione applicata', di durata annuale, cui possono iscriversi medici, biologici e farmacisti. Inoltre esistono percorsi di laurea triennali e biennali specifici sull'argomento, quali ad esempio Scienze della Nutrizione Umana, a cui un laureato in farmacia può iscriversi, acquisendo in questo caso la possibilità di iscriversi anche all'albo dei biologi.



**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:* ©2010 Photos.com.  
*Disegni:* Daniela Violi

Registrazione del Tribunale di Roma  
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999  
Periodicità bimestrale.  
Finito di stampare ottobre 2010

Il Pensiero Scientifico Editore  
Via San Giovanni Valdarno 8,  
00138 Roma.

E-mail: [info@careonline.it](mailto:info@careonline.it)  
Internet: [www.careonline.it](http://www.careonline.it)

Abbonamenti 2011  
Individuale: euro 50,00  
Istituzionale: euro 70,00

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.

## Aritmie e stimolazione ventricolare programmata

*Bloch Thomsen PE, Jons C, Pekka Raatikainen MJ et al  
Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction.*

*The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study*

*Circulation 2010; 122: 1258-1264*

**L**a maggiore mortalità nei soggetti che hanno avuto un infarto miocardico acuto (IMA) è soprattutto legata a tre principali eventi patologici secondari, le aritmie, la ricorrenza di nuovi eventi ischemici miocardici che esitano in recidiva di infarto o morte improvvisa e soprattutto – nel periodo più lungo – lo scompenso cardiaco. Per quanto concerne le aritmie, il rischio prevalente, che può verificarsi soprattutto nei primi tempi del postinfarto, è rappresentato dalle tachiaritmie ventricolari che possono provocare fibrillazione ventricolare e morte improvvisa aritmica e, meno frequentemente, dalle bradiaritmie rappresentate da blocco atrioventricolare avanzato ed asistolia.

Il riconoscimento nei pazienti ischemici coronarici dopo infarto miocardico di una condizione ad elevato rischio aritmico è oggi principalmente correlata alla presenza di un'insufficienza contrattile del ventricolo sinistro, riconosciuta facilmente con metodica ecocardiografica, con una riduzione della frazione di eiezione dello stesso ventricolo.

Grandi trial clinici (MADIT) hanno dimostrato come l'impianto di un defibrillatore automatico (AICD) sia in grado di garantire una maggiore sopravvivenza in questi soggetti, con pregresso infarto miocardico e ridotta contrattilità ventricolare sinistra, prevenendo la morte aritmica da fibrillazione ventricolare. Al contrario di quanto si riteneva in passato, un'approfondita valutazione della presenza, tipo e numerosità di aritmia extrasistolica in soggetti con pregresso infarto pare non sia risultata altrettanto rilevante nel determinare il profilo di rischio aritmico mortale in questi pazienti. A fare nuo-

va luce su un argomento di grande rilievo ed ancora non valutato in maniera esauriente e globale sono arrivati i risultati del grande studio clinico multicentrico europeo e nordamericano CARISMA (The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Myocardial Infarction Study), che ha sottolineato come un monitoraggio forse più prolungato nel tempo rispetto a quello fin qui più utilizzato (e comunque più effettuabile nella pratica clinica) sia in grado di fornire elementi molto importanti nella valutazione del profilo di rischio aritmico dei soggetti con pregresso IMA. Lo studio è stato condotto su un'ampia popolazione di pazienti con pregresso IMA e ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro, utilizzando un sistema di registrazione elettrocardiografica di lunga durata impiantato sottocute (*loop recorder*) in grado di effettuare una registrazione certamente più prolungata di quella ottenibile con il più comune esame di monitoraggio ambulatoriale elettrocardiografico secondo Holter (limitato per solito ad una durata di 24 o al massimo di 48 ore). Lo scopo è stato quello di individuare all'interno di questo gruppo di pazienti (i cosiddetti pazienti del tipo MADIT II, dal principale studio di intervento sulla riduzione della mortalità) quei soggetti a rischio ancor più elevato, che maggiormente possono beneficiare di terapie antiaritmiche avanzate, talora costose, farmacologiche o elettriche (come AICD, PMK, ablazione), migliorando sempre più il vantaggio in termini di costo-beneficio di tali interventi terapeutici.

Nel totale della popolazione di pazienti arruolati subito dopo un infarto miocardico acuto, il 24% presentava una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra al di sotto del 40%. Una parte di questi veniva sottoposta all'impianto di un *loop recorder* e veniva seguita per un periodo medio di 1,9 anni con controlli di richiamo ogni 3 mesi. L'incidenza di eventi aritmici era la seguente: fibrillazione atriale a rapida risposta ventricolare (>125 b/m) nel 28%, tachicardia ventricolare non sostenuta (inferiore a 16 battiti consecutivi) nel 13%, tachicardia ventricolare sostenuta e fibrillazione ventricolare nel 3%, blocco atrioventricolare di grado

elevato nel 10%, pause sinusali (almeno 5 secondi) nel 5%, bradicardia sinusale marcata (inferiore a 30 b/m per almeno 8 secondi) nel 7%. Tali aritmie erano state rilevate nel 46% dei pazienti monitorati e risultavano nella maggior parte dei casi asintomatiche (86%). L'aritmia più fortemente correlata con mortalità per cause cardiache era il blocco atrioventricolare di grado avanzato anche se intermittente.

Da un'analisi dei risultati dello studio emergono due elementi rilevanti. Il primo è che le aritmie, sia nelle forme di bradiaritmia che tachiaritmia, sono piuttosto frequenti nei soggetti con IMA recente e depressa contrattilità ventricolare, ma solo con un monitoraggio elettrocardiografico di lunga durata (con *loop recorder*), non sempre facilmente attuabile nella pratica clinica, possono essere correttamente rilevate; il secondo è che più delle tanto temute tachiaritmie ventricolari un ruolo rilevante nella prognosi *quod vitam* di questi pazienti sembrano avere le bradiaritmie marcate, soprattutto il blocco atrioventricolare avanzato. Nella terapia elettrica di questi malati è opportuno quindi considerare l'importanza non soltanto dell'AICD, ma anche della stimolazione ventricolare programmata. ■ CA

## Le innovazioni che fanno risparmiare? Ancora troppo poche

Nelson AL, Cohen JT, Greenberg D, Kent D

*Much cheaper, almost as good: decrementally cost-effective medical innovation*

Ann Intern Med 2009; 51: 662-667

**G**li autori di questo articolo pubblicato sugli *Annals of Internal Medicine* sono partiti dal presupposto che, a fronte di una spesa sanitaria che sta crescendo ad un tasso non sostenibile, potrebbero esistere alternative innovative leggermente meno efficaci delle opzioni disponibili, ma in grado di produrre risparmi consistenti per il sistema sanitario.

Tali innovazioni potrebbero divenire sempre più attrattive per i decisori pubblici in quanto, a fronte di una diminuzione esigua di anni di vita aggiustati per la qualità (QALY), comportano un risparmio sensibile di risorse che potrebbero essere allocate in impieghi alternativi a beneficio dell'intero sistema sanitario.

Se nei mercati non sanitari si possono trovare molteplici esempi di innovazioni che presenta-

## Fibrillazione atriale e fattori di rischio

Iguchi Y, Shibasaki K, Aoki J et al

*Annual incidence of atrial fibrillation and related factors in adults*

Am J Cardiology 2010; 106: 1129-1133

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più frequente e diffusa nella popolazione generale e soprattutto in quella al di sopra dei 50 anni di età. Sono stati condotti in passato ampi studi epidemiologici su tale aritmia che hanno confermato la notevole rilevanza del problema da un punto di vista di diffusione nella popolazione. Le problematiche inerenti alla spesa sanitaria per esami diagnostici, controlli clinici periodici, prevenzione e terapia della fibrillazione atriale (FA) rappresentano una voce importante nella spesa sanitaria dei Paesi del

mondo industrializzato. Per ottimizzare sempre più i costi relativi a patologie così diffuse sono necessari dati sempre più aggiornati sull'epidemiologia di queste malattie. Un interessante ed ampio studio di popolazione condotto in Giappone ha valutato l'incidenza annuale di questa aritmia cardiaca ed i fattori correlati in termini di dati personali, di laboratorio, storia clinica, comorbidità presenti. I partecipanti allo studio, presi da un registro di sanità pubblica nazionale, erano di età non particolarmente avanzata, superiore a 40 anni, e suddivisi in due gruppi, uno senza FA documentata alla fine del 2006 ed alla fine del 2007 (gruppo di controllo) ed un altro con FA documentata nel 2007, non presente nel 2006. Le rilevazioni principali sono state sull'incidenza annuale di FA e sulle principali e significative differenze fra i due gruppi (con o senza insorgenza di nuova FA) calcolate con un modello statistico di regressione logistica multivariata. L'incidenza di fibrillazione atriale nella popolazione dello studio e nell'anno considerato non

no un trade-off costi-qualità (si pensi ai mobili IKEA, all'auto NANO, al PC a 100 dollari, etc), in ambito sanitario sono invece pochi gli esempi effettivamente documentati in letteratura. Nelson e i suoi collaboratori hanno quindi sistematicamente revisionato tutte le analisi costo-utilità citate in Medline dal 2002 al 2007, redatte in lingua inglese, per identificare quelle innovazioni mediche per le quali, sebbene si osservi una riduzione sia dei costi sia dei benefici prodotti, sussista un favorevole trade-off costo-qualità, definito dagli autori come il risparmio di almeno 100.000 dollari per QALY perso.

I risultati dell'analisi mostrano che dei 2128 rapporti costi-utilità presenti nelle 887 pubblicazioni esaminate, 193 (pari al 9%) descrivono innovazioni che, rispetto all'alternativa a confronto, sono maggiormente dispendiose e contemporaneamente non producono benefici, 350

(pari al 16%) sono innovazioni 'dominanti', per le quali si osserva un incremento dei benefici prodotti a fronte di una contemporanea riduzione dei costi, la gran parte (il 72%, pari a 1533 confronti) descrive innovazioni che comportano un incremento sia dei benefici che dei costi, e 33 confronti (l'1,6% del totale) propongono interventi con rapporto costo-efficacia decrementale. Di questi 33, solo 9 confronti (lo 0,4% del totale esaminato) descrivono 8 distinte innovazioni, che producono un risparmio di almeno 100.000 dollari per QALY perso; tra questi si citano i trattamenti di angioplastica coronarica, a confronto con il bypass aorto-coronarico, nel trattamento della malattia coronarica multivasale, la vigile attesa per l'ernia inguinale, la stimolazione magnetica transcranica nel trattamento della depressione maggiore nei pazienti *non-responder* ai farmaci antidepressivi, la mediastinoscopia selettiva in pazienti con cancro al polmone, il trattamento laparoscopico di Nissen al posto dell'omeprazolo nei pazienti affetti da reflusso gastroesofageo. Queste innovazioni, rispetto alle alternative a confronto, producono risparmi che arrivano quasi a 12.000 dollari, mentre la perdita in termini di QALY è piuttosto contenuta e varia da 0,001 a 0,02 (all'incirca da 9 ore a 1 settimana).

Ciò che maggiormente colpisce è la scarsità di tali innovazioni (che rappresentano solamente lo 0,4% del totale), riflesso presumibilmente della loro rarità nella pratica clinica; tuttavia, potrebbero esserci altre ragioni. Innanzitutto, una formale analisi costo-utilità non sempre accompagna l'introduzione di innovazioni (semmai accade frequentemente il contrario); la carenza di relazioni che descrivono innovazioni con un rapporto costo-efficacia decrementale potrebbe inoltre riflettere un *publication bias*. Da ultimo, tale rarità è da correlare alla stessa particolarità del 'mercato sanitario', per cui se in altri mercati possono esistere innovazioni su larga scala in grado di produrre risparmi consistenti a fronte di limitati benefici, in sanità l'idea di investire su qualcosa che comunque è meno efficace di un trattamento alternativo già a disposizione potrebbe porre problemi di ordine etico.



è stata particolarmente elevata, pari a 9,3 per mille pazienti per anno. I principali fattori correlati all'insorgenza di FA erano un'età superiore a 80 anni, presenza di malattia cardiaca, aumentata velocità di filtrazione glomerulare ed ipercolesterolemia. Un fattore di parziale stupore al proposito è rappresentato dal fatto che accanto ad alcuni elementi facilmente prevedibili, come l'età, non siano riportate, fra questi elementi correlati, alcune condizioni cliniche e antropometriche che nella pratica medica hanno invece un buon rapporto di correlazione con l'insorgenza della FA, come ad esempio l'ipertensione arteriosa, le malattie croniche respiratorie, l'eccedenza ponderale. ■ CA

**Monica Fiorini**

Azienda Usl di Forlì

## Le innovazioni in campo biomedico: quali priorità?

Fuchs VR

*New priorities for future biomedical innovations*

NEJM 2010; 363; 8: 704-706

**D**al 1900, e in modo particolare negli ultimi trent'anni, l'aspettativa di vita alla nascita è aumentata in maniera molto significativa in tutti i Paesi sviluppati. Prima del secondo conflitto mondiale i migliori risultati in campo sanitario erano attribuibili a fattori non strettamente medici come, ad esempio, lo stile di vita e le misure di sanità pubblica.

Dalla metà del 1900, le innovazioni biomediche (nuovi farmaci, dispositivi e procedure) sono diventate le determinanti nell'aumento della longevità e al tempo stesso di un aumento nei costi del settore sanitario rispetto a tutti gli altri settori. Il prossimo futuro ricalcherà gli ultimi decenni appena trascorsi? Probabilmente non sarà così. Oggi, infatti, viene data particolare rilevanza alla promozione della qualità della vita e al valore delle innovazioni stesse piuttosto che all'incremento dell'aspettativa di vita. Il grafico evidenzia come ci sia stato un notevole spostamento in avanti dell'età: all'inizio del XX secolo l'80% dei risultati nell'aspettativa di vita si realizzava prima dei 65

anni di età e solo il 20% era rivolto alla fascia degli anziani.

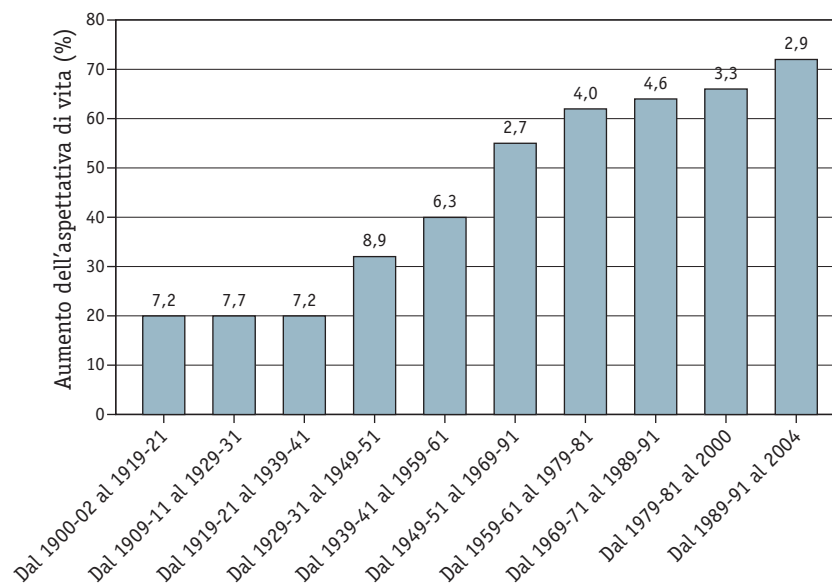
Ora la situazione si è completamente rovesciata e la ragione principale è una brusca riduzione dei tassi di mortalità nelle fasce giovani (l'81% delle coorti dei nati sopravvive almeno fino ai 65 anni di età), mentre a inizio secolo la percentuale era pari al 41%. Questo significa che mentre prima si cercava di migliorare l'aspettativa di vita per 'investire' nella salute di cittadini ancora nel pieno della loro attività lavorativa, ora questo equivarrebbe ad 'investire' nella salute di popolazioni anziane.

Ciò che diventa fondamentale, pertanto, non è solo l'aspettativa di vita, ma anche il 'valore' che viene assegnato ad ogni innovazione e che può essere valutato sulla base di tre effetti che ogni innovazione deve possedere:

- il suo effetto sulla qualità dell'assistenza (la riduzione dei tassi di mortalità e morbilità, il sollievo dal dolore e la promozione di ogni tipo di assistenza il paziente desidera);
- il suo effetto sui costi dell'assistenza (le risorse utilizzate per lo sviluppo dell'innovazione stessa);
- il suo effetto sul valore dell'assistenza (i cambiamenti nella qualità in relazione ai cambiamenti nei costi).

Finora la maggior parte delle innovazioni biomediche è stata valutata solo in termini di ef-

*Aumenti percentuali dell'aspettativa di vita a 65 anni di età e oltre durante periodi sovrapposti. Il numero in cima a ogni barra è il numero di anni per i quali l'aspettativa di vita è aumentata nel periodo indicato.*



fetto sulla qualità dell'assistenza; i costi vengono prevalentemente ignorati e questo implica che anche il 'valore' è un fattore che non viene considerato. Ci sono esempi lampanti in cui la qualità dell'assistenza aumenta e i costi diminuiscono e questo è avvenuto per innovazioni come gli antibiotici e i diuretici. Capita tuttavia che all'aumentare della qualità aumentino anche i costi dell'assistenza. Il loro effetto sul valore dipende quindi dagli incrementi relativi della qualità rispetto ai costi. Infine, potrebbe essere importante promuovere delle innovazioni che fanno contrarre i costi mantenendo costante la qualità: questo è un caso piuttosto comune in altri settori purtroppo diversi dalla medicina.

Gli autori infine evidenziano come ci sia ancora bisogno di profonde riforme sanitarie in grado di abbassare il tasso di crescita della spesa, nonostante le numerose manovre attuate finora. A queste ultime, infatti, dovrebbe affiancarsi una politica sanitaria che tenga in considerazione il valore delle innovazioni, inteso come stretta relazione fra qualità e costi sostenuti.

**Letizia Orzella**

## Effetti della terapia combinata di ezetimibe e simvastatina rispetto a simvastatina da sola in pazienti con diabete di tipo 2

Ruggenenti P, Cattaneo D, Rota S et al. for the Ezetimibe and Simvastatin in dyslipidemia of Diabetes (ESD) Study Group

*Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial*

Diabetes Care 2010; 33: 1954-1956

**L'**ipercolesterolemia costituisce un importante fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione generale e soprattutto nei pazienti diabetici, la cui morbilità e mortalità per eventi cardiaci è particolarmente alta. Le statine sono farmaci in grado di ridurre i livelli di colesterolo circolante e di ridurre il rischio cardiovascolare. Tuttavia, l'impiego di statine, anche a dosi massimali, è spesso inefficace nel normalizzare i livelli di colesterolo nei pazienti con diabete. Ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento ga-

## La salute dei 'grandi vecchi' inglesi

Collerton J, Davies K, Jagger C et al

*Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study*

BMJ 2009; 399: b4904; doi:10.1136/bmj.b4904

Le persone con più di 85 anni (*oldest old* nella terminologia anglosassone) sono una popolazione in crescita costante nella maggior parte dei Paesi ad alto reddito. Ricercatori inglesi hanno voluto analizzare le condizioni di salute di 1042 persone nate nel 1921 delle zone di Newcastle e North Tyneside, sia residenti in case private che istituzionalizzati. La diagnosi più frequente tra gli over 85 è stata l'ipertensione (presente nel 57% dei pazienti), seguita dall'osteoartrite (51,8%), dall'aterosclerosi (47,2%) e dalla cataratta (47%). Quasi il 90% presentava la concomitanza di almeno tre patologie. Le donne hanno mostrato una sopravvivenza oltre gli 85 anni superiore rispetto agli uomini (tasso 1,6/1) e sono apparse più a rischio per artrite reumatoide, iper/ipotiroidismo e osteoporosi. Gli uomini invece sono risultati affetti da disturbi aterosclerotici e oncologici. Durante gli accertamenti

medici sono anche emerse patologie sottodiagnosticate nella pratica del medico di base: in particolare ipertensione, disturbi ischemici, fibrillazione atriale e demenza. Solo un quinto dei pazienti non riferiva disabilità in nessuna attività quotidiana. Le donne hanno presentato uno *score* di disabilità maggiore rispetto agli uomini e una probabilità aumentata di avere deficit visivi e incontinenza urinaria. Nonostante questo, il 70% dei partecipanti, interrogato sulle sue condizioni di salute, le ha ritenute migliori rispetto ai coetanei.

Molto frequenti i contatti con il servizio sanitario nazionale: quasi tutti (93,8%) hanno avuto un contatto con il medico di famiglia nell'ultimo anno e il 22,1% una degenza ospedaliera.

Studi longitudinali, affermano gli autori, in grado di seguire le traiettorie di salute e gli *outcome* di questa popolazione, saranno sempre più necessari per identificare le associazioni con i fattori biologici, sociali e medici: l'obiettivo è mantenere salute e indipendenza anche in questa fascia di età.

**Domitilla Di Thiene**

Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica

G. Sanarelli, 'Sapienza' Università di Roma

strointestinale di colesterolo di origine biliare e di quello introdotto con la dieta, che non interferisce con l'assorbimento di vitamine liposolubili né dei trigliceridi. Ezetimibe può ridurre i livelli di colesterolo sierico del 17-18% rispetto al placebo<sup>1</sup>. Negli studi clinici di fase III su pazienti con ipercolesterolemia primaria, la terapia combinata con ezetimibe e statina promuoveva una riduzione del colesterolo LDL del 13% superiore a quella prodotta dalla statina da sola a dosi più elevate<sup>2</sup>.

Alla luce del suo meccanismo d'azione complementare rispetto a quello delle statine, è stato proposto come una possibile terapia aggiuntiva per ottimizzare il controllo lipidico nel diabete. La presenza di un suo effetto ipocolesterolemizzante aggiuntivo rispetto alle statine, tuttavia, non era noto.

Lo studio indipendente e multicentrico condotto dall'Ezetimibe and Simvastatin in dyslipidemia of Diabetes (ESD) Study Group ha randomizzato in doppio cieco 108 pazienti diabetici di tipo 2 con colesterolemia >135 mg/dl nonostante terapia con simvastatina (40 mg/die) al trattamento con ezetimibe (10 mg/die) o placebo<sup>3</sup>. Dopo due mesi di terapia, la colesterolemia totale era significativamente più bassa nei pazienti randomizzati ad ezetimibe ( $124 \pm 30$  vs  $158 \pm 32$  mg/dl,  $p < 0,001$ ) e la percentuale di coloro con livelli di LDL inferiori a 70 mg/dl significativamente più alta (71,7% vs 16,7%,  $p < 0,0001$ ). Il trattamento è stato in generale ben tollerato, sebbene nella coorte di pazienti trattati con ezetimibe si siano verificati quattro episodi di bradicardia rispetto a un solo episodio nel gruppo di controllo. Tutti questi episodi si sono risolti spontaneamente.

Questi risultati suggeriscono che ezetimibe possa migliorare il controllo lipidico in pazienti diabetici con risposta parziale alla terapia con statina. Precedenti studi avevano dimostrato che l'impiego di ezetimibe fosse associato ad un aumento della sensibilità all'insulina e ad una riduzione dei marker di flogosi, facendo di questa molecola un trattamento ideale per i soggetti con diabete di tipo 2<sup>3</sup>.

Nel corso dello studio si è verificata un'aumentata incidenza di episodi di bradicardia tra i soggetti trattati con ezetimibe, oltre che con simvastatina, che al momento attuale non trova riscontro nel 'Riassunto delle Caratteristiche

del Prodotto' e nei dati presenti in letteratura. Il *sample size* limitato non ha permesso allo studio di rilevare eventuali effetti positivi della terapia con ezetimibe sulla riduzione dell'escrezione urinaria di proteine. Uno studio precedente, però, aveva mostrato come, dopo due mesi di terapia con ezetimibe, l'escrezione urinaria di albumina si riducesse significativamente in soggetti non diabetici dislipidemic<sup>4</sup>. Questo è un dato di particolare interesse, alla luce del fatto che l'escrezione urinaria di albumina costituisce un fattore di rischio cardiovascolare e per lo sviluppo di nefropatia.

Ezetimibe può quindi essere impiegato in soggetti ipercolesterolemici intolleranti alla terapia con statina o in coloro che hanno risposta parziale alla sola statina. Non è ancora noto se gli effetti di ezetimibe sui parametri lipidici riducano la mortalità o siano in grado di prevenire gli eventi cardiovascolari. Studi futuri saranno quindi cruciali nel comprendere se l'effetto ipocolesterolemizzante di ezetimibe si possa tradurre in una riduzione del rischio cardiovascolare.

**Paolo Cravedi, Piero Ruggenti, Giuseppe Remuzzi**  
Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti,  
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo

## BIBLIOGRAFIA

- Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP, Ezetimibe Study Group  
**Efficacy and safety of a new selective cholesterol absorption inhibitor. Ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia**  
*Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-1097
- Bruckert E, Giral P, Tellier P  
**Perspectives in cholesterol-lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption**  
*Circulation* 2003; 107 (25): 3124-3128
- Sarigianni M, Katsiki N, Mikhailidis DP  
**Ezetimibe in diabetes: more than cholesterol lowering?**  
*Curr Med Res Opin* 2010; 26 (10): 2517-2520
- Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, Kusunose K, Niki T, Yamaguchi K, Koshiba K, Hirata Y, Dagvasumberel M, Taketani Y, Tomita N, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Matsumoto T, Sata M  
**Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia**  
*J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (2): 173-180

## La capacità di comunicazione del medico migliora la compliance del paziente

Tamblyn R, Abrahamowicz M, Dauphinee D et al  
*Influence of physicians' management and communication ability on patients' persistence with antihypertensive medication*

Arch Intern Med 2010; 170: 1064-1072

L'efficacia del trattamento di una patologia cronica è legato alla sua potenza e tollerabilità, ma anche alla persistenza nel lungo periodo per il mantenimento di adeguati obiettivi di cura. Tale persistenza è sostanzialmente determinata dall'aderenza al trattamento che, come è ormai noto, dipende fortemente da vari fattori correlabili sia al paziente che al medico curante. In patologie croniche caratterizzate dall'assenza di una sintomatologia specifica ed invalidante, almeno negli stadi non avanzati di malattia, come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'insufficienza renale e l'obesità, il problema dell'aderenza al trattamento nel lungo periodo è fortemente avvertito e condiziona in misura elevata l'efficacia della terapia sia in termini prognostici che di economia sanitaria. È stato messo in evidenza che a distanza di 6 mesi dall'inizio della cura quasi il 25% dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa ha sospeso l'assunzione dei farmaci prescritti, per motivi vari, con una conseguente grave riduzione dell'efficacia dell'intervento in termini di prevenzione cardiovascolare nella popolazione generale. Si ritiene comunemente che la comprensione e la presa di coscienza della condizione di malattia e delle implicazioni conseguenti sullo stato generale di salute da parte dei pazienti sia il fattore principale che condiziona la persistenza e la corretta aderenza al trattamento prescritto. L'importanza dell'abilità e della capacità dei medici curanti nel fornire un'adeguata educazione sanitaria, nel controllare direttamente e frequentemente l'efficacia e la tollerabilità (soprattutto in termini di comparsa di effetti collaterali) delle cure prescritte, la semplicità degli schemi di trattamento adottati sono considerati elementi importanti per la continuazione corretta della terapia nel lungo periodo. Sembra quindi che la so-



luzione al quesito su come migliorare l'efficacia terapeutica debba essere ricercata in un rapporto sempre migliore tra medico e paziente. Numerosi studi, condotti su larga scala, si sono occupati del problema, alla ricerca delle corrette percentuali di abbandono della terapia nel tempo, dei principali fattori che condizionano l'aderenza, di come realmente e praticamente migliorare la persistenza terapeutica, di come realizzare tali interventi e della loro efficacia nella pratica clinica.

Uno degli ultimi di tali studi di popolazione, condotto nello stato canadese su una coorte di 13.205 pazienti ipertesi seguiti da 645 differenti medici curanti per un periodo tra il 1993 ed il 2007, ha evidenziato l'interruzione del trattamento a 6 mesi in una percentuale di soggetti pari al 22,2%. Le caratteristiche del tipo di farmaci prescritti (minore aderenza nei pazienti a cui erano stati prescritti diuretici), l'abilità comunicativa dei medici, aggiustamenti precoci della terapia, il numero di visite di controllo effettuate sono stati i principali fattori che hanno condizionato l'aderenza al trattamento. In questo stesso studio viene sottolineato come il miglioramento della comunicazione tra medico e paziente possa essere l'elemento condizionante principale, in grado di prevenire fino al 16% della non persistenza al trattamento antipertensivo. ■ CA

## EMICRANIA E DONNA

**L'**emicrania rappresenta da sempre una patologia intimamente legata all'universo femminile. La consapevolezza sociale di che cosa questo concretamente significhi per una donna e quali implicazioni ne derivino in termini della necessità di un approccio diagnostico-terapeutico integrato, sia come terapia farmacologica (possibilità di integrazione tra anticoncezionali e triptani) che come organizzazione dell'assistenza (collaborazione sinergica tra diversi specialisti) è ancora poco sviluppata. È con l'intento di contribuire all'attività di sensibilizzazione su questi temi che si sviluppa il presente dossier, nel quale si dà voce alle diverse figure professionali coinvolte nella gestione della donna con emicrania.

### L'EMICRANIA È DONNA

*A colloquio con **Piero Barbanti***

*Responsabile dell'Unità per la Diagnosi e Terapia delle Cefalee e del Dolore, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma; Presidente dell'Associazione Italiana per la Lotta contro le Cefalee - AIC*

#### *Perché l'emicrania è donna?*

In realtà l'emicrania non nasce donna, ma diventa donna. In epoca prepuberale sono infatti i bambini a soffrirne di più rispetto alle bambine. È la maturazione ormonale e la comparsa delle cicliche variazioni degli ormoni sessuali a rendere nella donna il terreno emicranico più fertile a produrre le crisi. I circuiti di controllo del dolore hanno un'eccitabilità abnorme nel cervello emicranico e sono molto suscettibili alle variazioni brusche di diversi fattori tra i quali clima, ritmo sonno-veglia, alimentazione, etc. Le variazioni ormonali caratteristiche della donna in età riproduttiva rappresentano una spina irritativa in più, un ulteriore fattore scatenante che espone purtroppo maggiormente la donna a questo problema. Un'ulteriore riprova sta nel fatto che solitamente dopo la menopausa la frequenza delle emicranie nella donna si riduce nettamente e la differenza prevalenza tra i sessi tende ad annullarsi.

#### *Cosa significa concretamente nella vita di ogni giorno per una donna soffrire di emicrania?*

Lo stile di vita della donna moderna, che oggi associa stabilmente lo stress lavorativo alle tipiche incombenze familiari, è certamente sfavorevole per l'emicrania. È interessante notare che chi ne fa le spese più spesso è la vita personale e sociale della donna rispetto a quella lavorativa. È infatti ampiamente dimostrato che una donna con una forte emicrania rinuncia all'uscita serale ed agli svaghi, ma non a recarsi al lavoro: contrariamente a quanto si potrebbe credere, rare sono per la donna le assenze lavorative a causa del mal di testa. Come è comprensibile, quando la frequenza degli attacchi non sia sporadica, a patirne è maggiormente la vita personale della donna e, di riflesso, del suo partner e dei suoi familiari. A questo possono fare seguito incomprensioni e dissapori quando non addirittura ansia e depressione.

#### *È riscontrabile una marcata differenza nella percezione del dolore emicranico tra uomo e donna?*

L'uomo e la donna differiscono sia nella percezione che nella risposta al dolore. Inoltre, a differenza dell'uomo, la percezione del dolore nella donna può variare in funzione della fase ormonale in cui essa si trovi. Vale la pena notare che nella donna oltre agli estrogeni ed ai progestinici ha grande importanza in questo ambito una sostanza chiamata ossitocina: essa svolge un'azione cruciale non solo in occasione del parto e dell'allattamento, ma più in generale relativamente allo spirito di sacrificio e all'abnegazione di fronte ad un problema (dolore incluso) rispetto al quale la donna tende a resistere senza soccombere. Questo spiega entro certi limiti la maggior capacità di sopportazione del dolore (peraltro silenziosa) tipica del sesso femminile.

#### *Ritiene che oggi esista un problema di sottovalutazione della patologia emicranica?*



*nica sia relativamente alla diagnosi sia alla cura dei pazienti?*

Nell'ultimo ventennio molto è cambiato nella conoscenza e nella cura dell'emigrania, ma molto resta ancora da fare. Sono ancora diffusissime tra i pazienti (e anche tra alcuni medici purtroppo!) false credenze come, ad esempio, l'idea che la 'cervicale' causi mal di testa. Per non parlare della interminabile serie di emigranie scambiate per anni per sinusiti, problemi della vista o di masticazione. Ma il problema riguarda anche la terapia: solo una minima parte di donne tratta l'attacco con farmaci specifici (triptani). La maggior parte tira avanti con antinfiammatori ed analgesici che nella migliore delle ipotesi possono risultare inefficaci, ma che a volte presentano il conto con importanti problemi internistici, se usati in maniera incongrua. Infine, quasi nessuno è a conoscenza del fatto che l'emigrania si può prevenire mediante un'apposita profilassi, condotta assumendo giornalmente per alcuni mesi farmaci in grado di normalizzare l'abnorme eccitabilità cerebrale.

*Specularmente, crede che la comunità medico-scientifica sia in grado di offrire un'assistenza integrata (ad esempio, sfruttando sinergie tra ginecologo e neurologo) alle donne con emigrania?*

La comunità medico-scientifica ha dinnanzi a sé ancora molti compiti. In primo luogo quello di formare meglio i futuri medici: nel corso di laurea in Medicina e Chirurgia pochissimo spazio è oggi destinato allo studio del dolore e dell'emigrania in particolare. Va inoltre migliorata l'integrazione tra il medico di medicina generale e lo specialista delle cefalee, troppo spesso tra di loro scollegati nella gestione del medesimo paziente. Infine è necessario consentire scambi culturali e assistenziali tra i diversi specialisti cui si rivolgono abitualmente i soggetti emigranici. Tra questi il ginecologo, l'oculista, il dentista, l'otorinolaringoiatra, l'internista, l'ortopedico, rappresentando purtroppo il neurologo molto spesso un interlocutore finale e tardivo del paziente con emigrania.

*Quali sono oggi i comportamenti preventivi e i presidi terapeutici che una donna ha a disposizione per un trattamento appropriato dell'emigrania?*

I comportamenti preventivi dell'emigrania sono spesso sottoutilizzati in Italia, ma hanno una loro possibile utilità. Alcuni esempi: evitare il digiuno a mezzogiorno, così frequente nella donna che lavora; contenere l'eccesso di caffè ed il fumo cui siamo indotti da una vita sempre più frenetica; rifuggire dal rito dilagante quanto deleterio per la donna emigranica

dell'aperitivo (spesso alcolico, assunto a digiuno o quasi, e quindi ancora più rapidamente assorbito); concordare con il ginecologo un metodo contraccettivo non ormonale quando la pillola peggiori la situazione; prediligere la pillola con solo progestinico o la pillola di tipo monofasico; usare un diario del mal di testa per rendersi conto di ciò che stia realmente accadendo, etc. Infine i presidi terapeutici di cui ho già fatto menzione: farmaci specifici, sintomatici, ma anche preventivi, ove necessario, assunti dopo prescrizione medica, meglio ancora se redatta da un esperto del settore.

*Per chiudere, professore, la sua recente nomina a presidente dell'Associazione Italiana per la Lotta contro le Cefalee (AIC) le consente di avere una prospettiva duplice: quella del medico e quella dei pazienti. Si tratta di prospettive convergenti?*

L'emicrania è una patologia diffusissima e così gravemente invalidante da essere posta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità al 19° posto tra le malattie più disabilitanti per il genere umano, indipendentemente dal sesso.

Medico e paziente devono essere a stretto contatto anche nelle associazioni di pazienti per dare maggiore forza propulsiva alle iniziative dirette al mondo scientifico, assistenziale, lavorativo ed istituzionale. L'emicrania non è un semplice mal di testa, ma una malattia che può segnare l'esistenza di una persona e dei suoi conviventi. Medici e pazienti, nelle diverse competenze, devono convergere nell'abbattere pregiudizi culturali ("tante storie per un semplice mal di testa...") e ingiustizie (per esempio, il mancato riconoscimento su base nazionale, Lombardia esclusa, dell'invalidità in caso di cefalea cronica farmacoresistente), indicando percorsi innovativi (per esempio, riabilitativi) per quell'enorme mole di pazienti emicranici che vaga per i centri cefalee di mezza Italia in cerca non dell'ennesima pastiglia, ma di un trattamento integrato che rieduchi la percezione del dolore, allo scopo di riportarlo alla sua fisiologica funzione di difesa del nostro organismo. ■ ML

## EMICRANIA MESTRUALE

*a colloquio con* **Franco Granella**

*Sezione di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Parma*

*Dottore, ci può argomentare con dati epidemiologici l'affermazione che "l'emicrania è donna"?*

L'affermazione è sicuramente corretta. Durante l'età evolutiva, in particolare fin verso i 12 anni, la prevalenza dell'emicrania non mostra differenze rilevanti in funzione del sesso, anzi è lievemente superiore nei maschi. Al contrario, nel periodo della pubertà, quando entrano in gioco gli ormoni sessuali, le curve di prevalenza si divaricano nettamente. I dati di letteratura sulla prevalenza dell'emicrania nei Paesi occidentali indicano una percentuale attorno al 12% della popolazione adulta, ma con un forte sbilanciamento tra i sessi: la prevalenza è infatti del 18% nelle donne e del 6% negli uomini. In alcuni studi, inoltre, per esempio quelli recentemente condotti in Olanda e in Germania, la percentuale di donne colpite da emicrania è ancora più elevata, così come particolarmente alta, arrivando fino al 25-30%, è stata in diversi studi la percentuale di donne con emicrania nella fascia di età intorno ai 40 anni.

*Esiste una correlazione tra fasi riproduttive nella vita di una donna e tipologie di emicrania da cui può essere affetta?*

Esistono due forme principali di emicrania: l'emicrania senz'aura, un tempo chiamata emicrania comune, e l'emicrania con aura, un tempo chiamata emicrania classica. Di queste due forme, quella di gran lunga prevalente è l'emicrania senz'aura, mentre quella con aura rende conto di meno di un terzo dei casi totali. Sicuramente c'è un'influenza molto diversa nelle varie fasi riproduttive femminili sui due tipi. L'emicrania senz'aura è la forma più influenzata dalle variazioni ormonali.

Molti studi, sia di popolazione che clinici, hanno dimostrato che circa il 60% delle donne ha un'emicrania correlata alle mestruazioni, con

attacchi in tutti o quasi tutti i cicli mestruali e anche qualche sporadico attacco al di fuori. Una minoranza di queste (7-9%) ha un'emicrania mestruale pura, con crisi emicraniche solo nel periodo perimestruale, periodo che corrisponde all'arco di tempo che va da due giorni prima dell'inizio del flusso fino al terzo giorno di mestruazione. Con la menopausa spesso succede che l'emicrania senz'aura ha un miglioramento o addirittura scompare. Non bisogna poi trascurare il rapporto tra emicrania e variazioni artificiali degli ormoni sessuali, sia a seguito dell'assunzione della pillola anticoncezionale che della terapia ormonale sostitutiva in menopausa. I contraccettivi estroprogestinici hanno un effetto neutro nella maggior parte dei casi di emicrania senz'aura, mentre in percentuali nettamente inferiori possono avere un effetto peggiorativo (nel 25% dei casi) o migliorativo (nel 7-8% dei casi). È importante sottolineare che spesso, nelle donne che assumono contraccettivi orali, gli attacchi tendono a con-

centrarsi nella settimana di interruzione della 'pillola', in cui si registra una caduta del livello di estrogeni, un importante fattore scatenante degli attacchi di emicrania. Proprio per questo, la scelta di pillole a base solo di progestinico o con un basso dosaggio di estrogeni, che evita consistenti sbalzi ormonali nel periodo di interruzione, comporta un rischio significativamente minore di attacchi emicranici. Ugualmente, il rischio si mantiene basso adottando pillole che hanno un intervallo di interruzione breve (4 giorni invece di 7). Per quanto riguarda la terapia ormonale sostitutiva, potrebbe anch'essa peggiorare gli attacchi di emicrania, ma anche in questo caso è importante sottolineare che la scelta di particolari modalità di somministrazione (per esempio, percutanea o transdermica), in grado di garantire livelli ormonali stabili, riduce significativamente il rischio di aggravare un'emicrania. Per finire, durante la gravidanza le donne affette da emicrania senz'aura di solito migliorano nel secondo e nel terzo trimestre, quando i livelli ormonali aumentano in modo considerevole.

**Quali sono gli elementi che portano ad una diagnosi di emicrania mestruale e quale la sintomatologia associata a questa patologia?**

L'emicrania mestruale non ha sintomi peculiari e differenti rispetto ad altre forme di emicrania, anche se le crisi sono spesso più severe, prolungate e meno responsive alla terapia rispetto a quella delle emicranie extramestruali. Secondo la classificazione della Società Internazionale delle Cefalee (ICHD-II), per emicrania mestruale si intende un'emicrania senz'aura i cui attacchi ricorrono in periodo perimestruale (da 2 giorni prima a 2 giorni dopo il primo giorno delle mestruazioni) in almeno due cicli mestruali su tre.

**Quali gli strumenti a disposizione per prevenire l'insorgenza di attacchi di emicrania mestruale?**

Per la natura stessa della patologia, determinata in gran parte come dicevamo dalla varia-



zione dei livelli ormonali, non possono esistere strumenti di prevenzione primaria.

Tuttavia esistono senza dubbio degli accorgimenti, già menzionati, che possono influenzare la frequenza o l'intensità degli attacchi (per esempio, per la donna che usa contraccettivi orali, l'uso di pillole a base solo di progestinico, l'uso di formulazioni a basso dosaggio di estrogeni o che non prevedono interruzioni mensili).

### **Quali, invece, quelli per trattarla in modo appropriato?**

Nell'emicrania mestruale è possibile utilizzare due tipi di terapia: una per l'attacco acuto e una profilattica, che si propone di ridurre il più possibile la frequenza degli attacchi. È anche possibile pensare a una riduzione dei fattori di rischio; anche se, infatti, nel caso dell'emicrania mestruale il fattore di rischio principale è ineliminabile, ci sono cofattori che possono influire (per esempio, l'assunzione eccessiva di alcol nel periodo mestruale). Con riferimento specifico alla terapia per l'attacco acuto di emicrania mestruale, al primo posto ci sono senza dubbio i triptani. Si tratta di farmaci specifici per l'attacco di emicrania, con comprovati studi di efficacia, che hanno un meccanismo farmacologico che va ad agire sui recettori specifici della serotonina. Se questi farmaci non riescono a controllare attacchi prolungati e severi, si può ricorrere a terapie di profilassi, che nel caso specifico dell'emicrania mestruale possono prevedere una profilassi breve perimestruale, da fare con triptani ad emivita lunga o, in alcuni casi, con farmaci antinfiammatori non steroidei; in alternativa, si può ricorrere a una miniprofilassi ormonale, compensando la variazione ormonale, causa dell'attacco, con cerotti/creme che rilasciano estrogeni. In ultima istanza si può ricorrere a farmaci di profilassi classica (betabloccanti, calcio-antagonisti, antiepilettici).

**Ritiene che oggi esista una consapevolezza sociale adeguata del peso e del ruolo di una patologia come l'emicrania mestruale?**

Credo francamente di no. Consideri che l'emicrania è stata inserita dall'OMS nell'elenco delle 20 patologie più invalidanti, collocata al 12° posto per le donne, prima di patologie di reputazione più sinistra come l'Alzheimer o l'ictus. Nonostante ciò la consapevolezza sociale e, ahimè, anche della classe medica, della disabilità indotta da questa patologia è veramente minima. Inoltre, si tratta senza dubbio di una patologia molto sottodiagnosticata e conseguentemente spesso trattata in modo tardivo e/o inappropriato. ■ ML

## **EMICRANIA E CONTRACCEZIONE**

### **A colloquio con Rossella Nappi**

*Endocrinologia Ginecologica e Menopausa, Unità Operativa di Medicina Interna e Endocrinologia, IRCCS Fondazione "S. Maugeri", Università degli Studi di Pavia*

**Professoressa, che ruolo ha avuto la contraccezione farmacologica nel percorso che ha portato la donna a gestire la propria fertilità in maniera sempre più sicura ed autonoma?**

Fin dagli esordi, l'evoluzione della contraccezione ormonale è andata nella direzione di offrire al maggior numero possibile di donne in età fertile l'opportunità di inibire l'ovulazione in modo sicuro e reversibile con un buon profilo rischio-beneficio. Da un lato, pertanto, si è andata via via riducendo la dose di estrogeno (etinilestradiolo) e sono stati introdotti progestinici innovativi sempre più simili al progestone naturale per limitare l'impatto metabolico, dall'altro sono stati studiati nuovi schemi e vie di somministrazione per migliorare la tollerabilità ed il controllo del ciclo.

L'obiettivo principale oggi, dopo 50 anni dalla sua introduzione nella pratica clinica, è di proporre una contraccezione 'su misura' per il profilo biopsicologico della singola donna al fine di



favorire i benefici 'non contraccettivi' non soltanto sul controllo del ciclo mestruale, sul dolore pelvico e sulle problematiche cosmetiche (acne, seborrea, irsutismo, etc), ma anche sulla qualità di vita connessa al benessere psicofisico premenstruale ed alla sessualità. In quest'ottica, le nuove formulazioni contraccettive si propongono di ridurre il più possibile gli effetti collaterali (nausea, tensione mammaria, ritenzione idrica, aumento di peso, cefalea, calo della libido, etc), favorendo pertanto la tollerabilità e l'utilizzo a lungo termine con risvolti positivi anche per la salute generale e quella riproduttiva.

***Quali sono le opzioni contraccettive farmacologiche e che cosa le caratterizza sul piano dei vantaggi?***

Di pillole ce ne sono ormai tante e si caratterizzano per il tipo di estrogeno contenuto (etinilestradiolo verso estradiolo valerato); il dosaggio dell'estradiolo (con estradiolo valerato abbi-

mo soltanto un tipo di pillola), che può variare in genere da 35 a 15 mcg; il regime di somministrazione standard (con la pausa dei 7 giorni) o prolungato (pausa di 4 giorni, continuativo senza interruzione) di tipo trifasico, bifasico, monofasico, quadrifasico; la natura del progestinico, cui sono dovute molte attività biologiche, non soltanto l'inibizione dell'ovulazione ed il controllo del ciclo, ma anche l'effetto antiandrogenico e la neutralità metabolica. L'effetto della pillola è sempre il frutto della sommatoria dell'azione dell'estrogeno e del progestinico e le differenti formulazioni rispondono ad esigenze specifiche del ginecologo che si propone di personalizzare al meglio la contraccezione orale per massimizzare i benefici non contraccettivi, limitando gli effetti collaterali.

Esiste poi una pillola senza estrogeni, a base soltanto di progestinico, indicata nell'allattamento, ma anche in presenza di controindicazioni all'assunzione degli estrogeni per rischi legati all'obesità, al fumo, ad altri fattori di rischio cardio-cerebrovascolare (per esempio, emicrania con aura).

Le vie di somministrazione non orale sono per ora soltanto due (cerotto ed anello vaginale) ed hanno il vantaggio di una somministrazione non quotidiana, riducendo i potenziali rischi della dimenticanza della pillola. L'anello vaginale costituisce una valida efficace alternativa alla pillola. Viene inserito dalla donna in vagina per 21 giorni ed ha il vantaggio di utilizzare bassissimi dosaggi di estrogeni che restano altamente stabili nel sangue, riducendo significativamente gli effetti collaterali e i fenomeni di perdite mestruali erratiche (spotting). Il cerotto si cambia settimanalmente con la consueta pausa dei 7 giorni ed è indicato nelle donne che non sono disponibili all'assunzione della pillola giornaliera.

La riduzione del dosaggio degli estrogeni, i progestinici innovativi e soprattutto le nuove vie di somministrazione hanno portato realmente ad una migliore tollerabilità dei contraccettivi orali, anche se la loro frequenza di utilizzo in Italia è ancora sotto la media europea. Questo ha anche a che fare con le motivazioni alla scelta di una contraccezione sicura, legate per la maggior parte a fattori socioculturali. Nel nostro Paese non è passato mai in modo forte il concetto di 'pianificazione riproduttiva', cioè di fare una scelta contraccettiva con lo scopo di proteggere la fertilità futura e di avere le gravidanze nel momento più opportuno del proprio ciclo vitale.

#### ***Qual è in particolare la relazione tra contraccezione ormonale e emicrania?***

La cefalea è uno degli effetti collaterali più frequenti dei contraccettivi orali sia negli studi clinici che nella pratica quotidiana. Sull'andamento della cefalea in corso di assunzione di contraccettivi orali le vedute non sono affatto univoche, dal momento che è difficile trarre conclusioni sulla base di studi che non tengono conto dei più recenti criteri nosografici dell'International Headache Society (IHS) o che non distinguono accuratamente le caratteristiche dei contraccettivi orali in termini di molecole, dosaggi e via di somministrazione. Inoltre, le casistiche raccolte in centri specializzati selezionano donne in terapia con contraccettivi orali altamente sintomatiche

per cefalea, soprattutto di tipo emicranico, e non rispecchiano pertanto la realtà della popolazione generale.

L'interesse dei ricercatori negli ultimi anni si è appuntato sulla cosiddetta cefalea da sospensione di contraccettivi orali cioè in una forma di dolore estremamente severo, di durata prolungata e resistente agli analgesici (stato di male emicranico) che accompagna la donna, con un'intensità più o meno variabile, anche per tutti i 7 giorni della pausa di assunzione del contraccettivo orale, quando si verifica il flusso mestruale. I meccanismi con cui le manipolazioni ormonali inducono attacchi di cefalea da sospensione non sono ancora del tutto chiari, ma è ben noto che l'improvvisa caduta dei livelli plasmatici degli estrogeni immediatamente prima del flusso mestruale rappresenta un fattore critico.

Recentemente abbiamo osservato che una supplementazione con estradiolo per via transdermica nel periodo di interruzione del contraccettivo orale può essere efficace non soltanto nel ridurre l'intensità degli attacchi di cefalea, ma anche nel migliorare la risposta clinica ai trattamenti sintomatici con analgesici specifici come i triptani e meno specifici come gli antinfiammatori non steroidei. Il beneficio dell'estradiolo sembra mediato da un effetto positivo sul sistema serotoninergico, fortemente implicato nei meccanismi dell'analgesia. Anche l'estensione del regime contraccettivo, eliminando la pausa e la mestruazione periodica da sospensione, sembra, allo stato attuale, una strategia plausibile per il controllo della cefalea correlata al ciclo mestruale. Una contraccezione orale a bassissimo dosaggio, per esempio con l'anello contraccettivo, può essere utilizzata senza pausa da tutte le donne che hanno sintomi dolorosi (cefalea, dismenorrea) in coincidenza del flusso mestruale da sospensione.

***Ritiene che esistano lacune formative, del ginecologo da un lato sulle cefalee e dell'esperto di cefalee dall'altro sulla contraccezione ormonale, che sarebbe opportuno colmare per promuovere livelli sempre migliori di appropriatezza delle cure in questi ambiti?***

Appare ormai irrinunciabile che fra il cefalologo e il ginecologo si stabilisca un fitto scambio di informazioni nel gestire un problema di cefalea, vista la sempre più ampia gamma di risorse terapeutiche di tipo ormonale oggi disponibili per modificare la fertilità e l'invecchiamento del sistema riproduttivo nella donna. Farmaci comunemente utilizzati dal ginecologo nella pratica clinica sono in grado di influenzare la storia naturale e la presentazione clinica soprattutto dell'emicrania e in alcuni casi possono essere addirittura proposti a scopo terapeutico. Dall'altro lato, però, una storia di emicrania, soprattutto con aura, può controindicare l'assunzione di composti ormonali come i contraccettivi orali per un maggior rischio tromboembolico o addirittura costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie vascolari e di ipertensione arteriosa in gravidanza.

*Per concludere, quali sono a suo avviso le strade da percorrere per promuovere*

*una gestione integrata della patologia emicranica e della contraccezione?*

È importante che anche il ginecologo sappia formulare le diagnosi principali di cefalea distinguendo le forme senza aura da quelle con aura e identificando le forme tensive. Inoltre, l'utilizzo di un diario del ciclo mestruale può favorire la comprensione della periodicità delle crisi di cefalea per identificare quelle correlate alla fase premestruale e mestruale. In questo modo, il ginecologo potrà meglio personalizzare la scelta contraccettiva, mettendo in atto strategie di tipo preventivo se le crisi di cefalea sono prevedibili. D'altro canto, il neurologo deve aggiornarsi sulle principali novità in tema di contraccezione perché i contraccettivi orali non sono affatto tutti uguali al fine di meglio interagire con il ginecologo nei casi in cui possono essere controindicati, mettendo in atto una strategia 'a quattro mani' volta a salvaguardare il benessere della paziente sul versante riproduttivo e della qualità di vita. ■ ML

## Emicrania e gravidanza

di **Grazia Sances**

*Responsabile US Diagnosi e Cura delle Cefalee, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia*

L'emicrania rappresenta da sempre una patologia intimamente connessa all'universo femminile, in particolare la prevalenza è di circa il 15-18% nelle donne e del 6% nei maschi, con un rapporto femmine/maschi di 3:1. Sono molto spesso le tappe della vita ormonale, le situazioni che maggiormente influenzano l'andamento temporale degli attacchi.

La gravidanza si ritiene, in generale, una situazione in cui spesso l'emicrania migliora e tale miglioramento si verificherebbe soprattutto a partire dal secondo trimestre. Gli studi riportano percentuali di miglioramento variabili tra il

41% e l'86%; l'alta variabilità è dovuta sia al tipo di studio (retrospettivo) che alla metodologia utilizzata per la raccolta dei dati. Anche uno studio retrospettivo condotto sulla popolazione generale ha confermato come l'emicrania senza aura migliori o scompaia durante la gravidanza<sup>1</sup>.

Il miglioramento può avvenire in alcuni casi già nelle prime fasi della gravidanza, più spesso a partire dal secondo trimestre. Uno studio prospettico condotto su 46 donne gravide monitorate per tutta la gravidanza e nel post-partum con i diari della cefalea ha evidenziato una completa remissione degli attacchi nel 53,2% dei casi nel secondo trimestre e nel 78,7% nel terzo, mentre solo il 4,3% manteneva una frequenza invariata degli attacchi (figura a pag. 23)<sup>2</sup>.

L'andamento favorevole dell'emicrania in gravidanza sembra riconducibile alla stabilizzazione delle concentrazioni degli ormoni femminili e/o all'aumento graduale e progressivo delle endor-

fine che si verifica durante tale periodo<sup>3,4</sup>. I fattori predittivi dell'andamento dell'emicrania in gravidanza non sono del tutto chiariti: fattori prognostici positivi per un miglioramento sarebbero una precedente emicrania a ricorrenza mestruale<sup>2</sup>, la prima gravidanza e l'esordio di emicrania al menarca<sup>5</sup>; al contrario, l'iperemesi gravidica e un andamento patologico della gravidanza sarebbero fattori prognostici negativi per un miglioramento delle crisi nel secondo e terzo trimestre<sup>2</sup>.

Durante la gravidanza gli attacchi emicranici sono, generalmente, di minore intensità e meno disabilitanti, tanto che molte donne riescono a non assumere farmaci sintomatici; la durata spesso è invariata.

È infrequente che l'emicrania senza aura insorga per la prima volta in gravidanza (1,3-1,9% dei casi); non è invece infrequente che il primo attacco di emicrania con aura si manifesti per la prima volta in gravidanza<sup>5,6</sup> nelle donne che già soffrono di emicrania con aura nel periodo pre-gestazione; circa la metà continua a presentare crisi con aura anche durante la gravidanza.

Non vi sono dati in letteratura circa il *rate* di fertilità delle donne emicraniche, che hanno le medesime possibilità di concepire delle donne non emicraniche. Alcuni studi retrospettivi non indicano l'emicrania come un fattore di rischio per il feto<sup>7</sup> tranne nel caso di neonati con peso più basso alla nascita<sup>8</sup>. Uno studio su un campione molto ampio di gravidanze con anomalie fetali congenite ha riscontrato unicamente una correlazione positiva tra il difetto di un arto ed emicrania nel primo trimestre di gravidanza.

La gravidanza sembra dunque essere un periodo di relativo benessere per le donne emicraniche; è però importante porre attenzione sulla possibilità di alcune complicanze della gravidanza e sulla loro relazione con l'emicrania.

Una situazione importante e complessa della gravidanza è la pre-eclampsia, patologia che può manifestarsi verso la ventesima settimana di gestazione con ipertensione arteriosa, proteinuria, disturbi neurologici, polmonari, dolore a livello addominale, alterazione dei parametri di funzionalità epatica, trombocitopenia, ritardi di crescita fetale. Nei casi più gravi e di conclamata eclampsia si verificano crisi convulsive. Alcuni studi hanno rilevato una maggiore prevalenza di emicrania in donne con

pre-eclampsia (16%) rispetto a quelle con ipertensione gestazionale (12%) e controlli (8%).

Altri studi hanno evidenziato che donne gravide con precedente emicrania hanno un'incidenza 10 volte maggiore, rispetto alla popolazione generale, di pre-eclampsia.

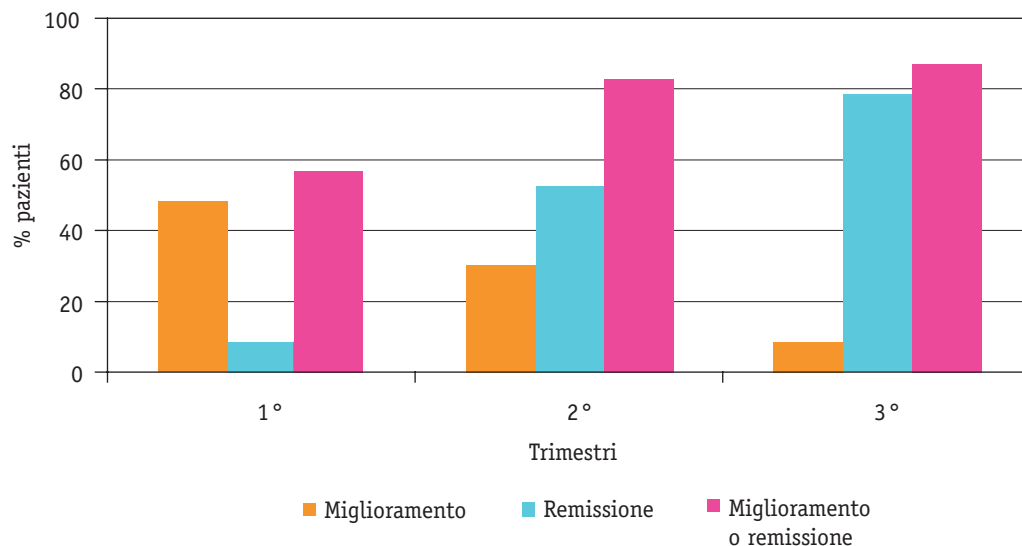
Uno studio prospettico ha di recente dimostrato un alto rischio di sviluppare ipertensione o pre-eclampsia in donne emicraniche rispetto ai controlli; le gravide in cui l'emicrania non migliorava in gravidanza sviluppavano più frequentemente ipertensione rispetto a quelle in cui le crisi di cefalea miglioravano<sup>9</sup>.

Pur essendoci varie evidenze di associazione tra emicrania e alterazioni genetiche della coagulazione (fattore V di Leiden, fattore II, deficit di antitrombina, proteina S e proteina C, iperomocisteinemia) con un ruolo rilevante nello stroke, non vi sono molte informazioni sul rischio di stroke in gravidanza nelle donne emicraniche. Dati dal Nationwide Inpatient Sample<sup>10</sup> dimostrano una stretta associazione tra stroke in gravidanza e presenza di emicrania e trombofilia.

Nel puerperio l'emicrania tende a ripresentarsi, anche già dai primi giorni; uno studio prospettico la riporta nel 34% dei casi entro la prima settimana e nel 55,3% entro il primo mese dopo il parto<sup>2</sup>; inoltre, la probabilità di avere un attacco entro il primo mese dopo il parto sembra maggiore tra le donne che prima della gravidanza soffrivano di emicrania mestruale. L'allattamento al seno è un fattore positivo in quanto preserverebbe la puerpera dal ripresentarsi dell'emicrania (43% di emicrania in donne che allattano rispetto al 100% di donne che non allattano)<sup>2</sup>.

Un problema rilevante può essere il trattamento di eventuali crisi emicraniche in gravidanza, essendo molto limitata la possibilità di assumere farmaci in questo periodo per il rischio di danni al feto. Il farmaco di scelta è il paracetamolo che però in alcune occasioni può risultare non efficace se le crisi sono di intensità forte e disabilitanti. In casi resistenti, ibuprofene può essere utilizzato prima della trentesima settimana, mentre per i triptani non vi sono studi; una review su anomalie fetali e neonatali conseguenti ad esposizione a sumatriptan durante la gravidanza non ha evidenziato effetti negativi del farmaco<sup>11</sup>.

Andamento di emicrania senza aura in gravidanza, studio prospettico su 46 casi (Sances et al, *Cephalalgia* 2003).



Le evidenze scientifiche indicano come la gravidanza sia un periodo in cui in genere la donna emicranica può avere un miglioramento o una remissione completa della sintomatologia cefalalgica e quindi questo periodo dovrebbe essere vissuto con serenità. Molte donne emicraniche spesso vivono con ansia l'inizio della gravidanza o addirittura la rimandano, anche per l'impossibilità di assumere i farmaci abituali. La rassicurazione e l'utilizzo eventuale di tecniche non farmacologiche per contrastare le crisi possono essere di aiuto alla paziente nell'affrontare un periodo così delicato della vita.

In questa situazione è necessario che il medico sia disponibile in qualunque evenienza per contrastare situazioni acute che possono creare anche stati di tensione (paura ed ansia anticipatoria delle crisi). È inoltre importante affrontare con la paziente tutte le situazioni che, per vari aspetti, potrebbero comportare complicazioni durante la gravidanza ed indicare quei sintomi o segni che possono essere spia di altre patologie, dal momento che l'emicrania, come già detto, può essere un fattore di rischio per ipertensione, eclampsia, stroke.

Un patto di salute tra medico e paziente, ma anche tra gli specialisti (neurologo, ginecologo), è sicuramente auspicabile per la gestione migliore della donna emicranica in gravidanza, ciascuno per le proprie specifiche competenze, al fine di fornire un percorso di cura adeguato e corretto.

## BIBLIOGRAFIA

- Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J, Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16: 239-245.
- Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G, Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197-205.
- Genazzani AR, Facchinetti F, Parrini D, beta-lipotrophin and beta-endorphin plasma levels during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 409-418.
- Dawson-Basoa MB, Gintzler AR, 17-beta-estradiol and progesterone modulate an intrinsic opioid analgesic system. *Brain Res* 1993; 601: 241-245.
- Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC, Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993; 33: 385-389.
- Manzoni GC, Farina S, Granella F, Alfieri M, Bisi M, Classic and common migraine. Suggestive clinical evidence of two separate entities. *Funct Neurol* 1986; 1: 112-122.
- Welch KMA, Migraine and pregnancy. In: Devinsky O, Feldman E, Hainline B (Eds), *Neurological complication of pregnancy*. New York 1994, Raven Press, pp 77-81.
- Silberstein SD, Headache and female hormones: what you need to know. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 323-333.
- Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi I et al, Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009; 29: 286-292.
- James AH, Bushnell CD, Jamison M, Myers ER, Incidence and risk factor for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 509-516.
- Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM, Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 5-9.

# BUDGET

## Il processo di programmazione e controllo di gestione come strumento di governo delle organizzazioni

Il processo di programmazione e controllo di gestione rappresenta quel processo aziendale che interagisce sul comportamento dei diversi componenti di una organizzazione al fine di orientarli verso il raggiungimento delle finalità ed obiettivi generali d'azienda. La direzione di un'azienda può utilizzare differenti meccanismi di controllo, sia di tipo formale che informali. Tra i meccanismi formali si segnalano: il controllo di gestione, basato sulla formulazione del budget e la contabilità direzionale; la formulazione del piano strategico ed anche il disegno della struttura organizzativa. Tra i meccanismi e le modalità non formali di controllo si considerano quelli legati agli stili personali e alla cultura dell'azienda, complementari ai meccanismi formali, che possono promuovere la supervisione diretta e l'autocontrollo attraverso lo sviluppo della motivazione individuale, delle relazioni interpersonali e l'identificazione delle persone con l'organizzazione. Ogni azienda utilizza una particolare combinazione di tali meccanismi, sia formali che informali, in funzione delle proprie caratteristiche organizzative, ambiente esterno, cultura organizzativa, stile di direzione, variabili individuali e sociali, strategia e struttura organizzativa. All'aumentare della complessità dei processi organizzativi diviene necessario un maggior decentramento del processo decisionale e, conseguentemente, una maggior formalizzazione dei meccanismi di controllo. Quando un'azienda è di piccole dimensioni e l'ambiente esterno è relativamente stabile, è sufficiente il controllo centralizzato di tipo informale realizzato dalle persone che compongono il vertice strategico dell'azienda. L'esigenza di controlli formalizzati emerge quando in una organizzazione si realizza un progressivo decentramento del potere decisionale, sia come conseguenza delle maggiori dimensioni e complessità dell'organizzazione sia per il maggior dinamismo e competitività del contesto esterno. In relazione alla particolare combinazione

utilizzata da ciascuna organizzazione per adeguarsi al proprio contesto di riferimento, nonché facilitarne il controllo interno, si possono identificare 4 tipi di sistemi di controllo:

1. controllo elementare;
2. controllo burocratico (o di formalizzazione del comportamento);
3. controllo per risultati;
4. controllo culturale (ad hoc o di network).

Tipicamente, il controllo di gestione si associa alla terza tipologia di sistemi di controllo, ossia al controllo per risultati. Precisamente, si definisce il controllo di gestione come l'insieme dei meccanismi utilizzati dalla direzione per aumentare le probabilità che i comportamenti delle persone che fanno parte dell'azienda sia coerente con gli obiettivi della stessa direzione.

Il controllo per risultati predomina nelle attività relativamente standardizzabili e realizzate in ambienti altamente competitivi. La sua implementazione presuppone il decentramento delle decisioni, la specificazione di obiettivi e standard di risultato, la misurazione dei risultati della gestione in termini quantitativi e la valutazione dei responsabili in funzione degli obiettivi raggiunti.

In situazioni di decentramento, un sistema di controllo per risultati è fondamentale per assicurare e facilitare il raggiungimento degli obiettivi. Questa forma di controllo

**MATRICE DEI SISTEMI DI CONTROLLO**

	Ambiente esterno stabile Centralizzazione	Ambiente esterno competitivo Decentramento
Piccola dimensione Limitata formalizzazione Stili personali e culturali poco favorevoli alla formalizzazione	Controllo elementare	Controllo culturale (ad hoc)
Grandi dimensioni Elevata formalizzazione Stili personali e culturali favorevoli alla formalizzazione	Controllo burocratico	Controllo per risultati

presenta il vantaggio di ridurre le esigenze di supervisione diretta garantendo il coordinamento con la formulazione del programma di budget e l'adozione dei prezzi di trasferimento. Il controllo per risultati è strettamente integrato con la contabilità direzionale e, più in generale, con il sistema informativo, che sviluppa tutte quelle informazioni utili alla formulazione della strategia aziendale, all'assunzione delle decisioni, alla responsabilizzazione, e al controllo dei risultati effettivamente raggiunti dai vari centri di responsabilità. Il sistema di controllo supporta in questo modo sia la fase di elaborazione della strategia (pianificazione strategica) sia quella della sua verifica (controllo strategico).

Quanto maggiore è la centralizzazione, minori sono le esigenze di adozione di meccanismi di controllo formalizzati per supportare il processo decisionale. Per contro, all'aumentare delle dimensioni aziendali diviene sempre più critico precisare i processi al fine di delegare progressivamente i compiti. Così, all'aumentare del decentramento, i controlli divengono più formalizzati e risulta fondamentale la specificazione delle variabili su cui possono concretamente incidere i livelli decentrati dell'organizzazione e i differenti responsabili di centro.

Quando il decentramento e la differenziazione tra unità organizzative assume livelli elevati, il processo di controllo direzionale dovrà contare su meccanismi di coordinamento ed integrazione maggiormente formalizzati, in grado di assicurare che le decisioni assunte tengano conto della prospettiva globale dell'azienda e non solo dei particolari contesti di ogni unità organizzativa.

### La negoziazione del budget per l'attuazione del processo di programmazione e controllo di gestione

A seguito dell'introduzione di elementi aziendalistici nelle realtà sanitarie italiane (D.Lgs. 502/92 e successive modifiche) in capo alle Aziende Sanitarie sono stati adottati gli strumenti organizzativi e gestionali per raggiungere obiettivi di efficacia, efficienza, economicità e rispetto dei vincoli di bilancio. In tal modo l'Azienda Sanitaria garantisce la sua continuità attraverso il mantenimento dell'equilibrio economico nel tempo. Il processo di pianificazione e programmazione nelle Aziende Sanitarie è suddiviso in quattro fasi fondamentali: pianificazione, programmazione, esecuzione, controllo, e consente:

- l'impostazione di obiettivi strategici;
- la definizione di obiettivi di carattere operativo, economico-patrimoniale e finanziario (budget);
- la rilevazione e la destinazione dei costi e dei ricavi aziendali (contabilità analitica);
- la valutazione dei risultati collegati (*reporting* e analisi degli scostamenti) rispetto agli obiettivi.

In questo quadro il budget rappresenta il principale strumento di programmazione e controllo in quanto definisce in modo sistemico gli obiettivi da raggiungere, le attività da svolgere e le risorse da impiegare. Rappresenta allo stesso tempo anche uno strumento di coordinamento, comunicazione, motivazione e cambiamento organizzativo.

Il sistema di 'budgeting' può essere definito come il processo formale attraverso cui si stabiliscono, per ciascun Centro di Responsabilità\* gli obiettivi da perseguire e le risorse disponibili: è lo strumento del controllo di gestione che meglio ne coglie la logica, in quanto riesce a coniugare le responsabilità organizzative con quelle economiche.

Il budgeting non può prescindere da una corretta programmazione aziendale e non può essere considerato una mera tecnica da applicare alle Aziende Sanitarie, ma deve essere considerato come un diverso approccio al management sanitario che investe i comportamenti, i criteri decisionali sulle risorse, la definizione delle responsabilità. Il budget è quindi un programma d'azione espresso in termini quantitativi, usualmente monetari, e che copre un arco temporale predefinito, solitamente un anno. Ma è anche uno strumento di coinvolgimento che consente di guidare, attraverso un processo di responsabilizzazione sulle risorse e sui risultati da raggiungere, i comportamenti delle persone al conseguimento degli obiettivi stabiliti mediante opportuni processi di pianificazione strategica. Per essere efficace l'intero processo di budgeting deve essere partecipato.

Affinché il processo di budget non sia percepito come burocratico, ossia come una perdita di tempo e come un percorso costoso e senza valore aggiunto, è necessario:

- che le linee guida siano chiaramente definite;
- che la tempistica del processo di budget sia condivisa e comunicata ai responsabili di Unità Operativa;

\* Un Centro di Responsabilità è costituito da un gruppo di persone/attività che operano al fine di raggiungere un obiettivo aziendale sotto la direzione di un responsabile (Anthony e Young, 1992).

- che le responsabilità siano chiaramente definite;
- che il budget rifletta gli obiettivi aziendali di piano;
- che gli indicatori di processo e di risultato siano chiaramente identificati e compresi;
- che la comunicazione sia aperta.

- informazioni selezionate allo scopo di conoscere fenomeni d'interesse, misurandone i cambiamenti, e conseguentemente contribuendo ad orientare i processi decisionali di diversi livelli istituzionali (Ministero della Salute, decreto 13/12/2001).

### La scheda budget

La scheda budget è lo strumento tecnico per la formalizzazione delle proposte di budget, che devono essere formulate da ogni livello di responsabilità dell'organizzazione aziendale al livello sovraordinato. La scheda budget prima di ogni altra cosa è uno strumento di comunicazione tra Centro di Responsabilità e Direzione Aziendale: essa, pertanto, deve essere coerente con le linee programmatiche aziendali ed esplicitare i risultati attesi e gli indicatori tramite i quali rappresentarli. La scheda budget di solito è articolata in due sezioni, la prima contenente indicazioni qualitative (obiettivi strategici, analisi di contesto, punti di forza e di debolezza), la seconda contenente indicazioni quantitative (indicatori, risorse umane, risorse strumentali, beni di consumo: farmaci, altro materiale sanitario e materiale non sanitario). Le informazioni sulle risorse umane sono di fondamentale importanza per la Direzione Aziendale perché permettono di effettuare una ricognizione sul personale in carico all'Azienda. Le informazioni sulle risorse strumentali sono sia quelle in dotazione sia quelle che si intendono richiedere per gli anni seguenti, per lo svolgimento dell'attività o necessarie al raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Gli indicatori utili per il monitoraggio del budget possono essere di tipo prestazionale, di processo, di risultato e di esito, e svolgono la funzione di misurare in termini quantitativi il raggiungimento degli obiettivi fornendo:

- informazioni cruciali e selezionate che aiutino a misurare i cambiamenti in relazione ai bisogni prioritari e permettono di monitorare specifici aspetti di politica sanitaria o di fattori rilevanti alla determinazione di politiche sanitarie o correlate (OMS, 1981); informazioni selezionate allo scopo di misurare i cambiamenti che si verificano nei fenomeni osservati e, conseguentemente, a orientare i processi decisionali (Ministero della Sanità, decreto 24/07/1995);
- variabili quantitative o parametri qualitativi che registrano un certo fenomeno, ritenuto appunto significativo di un fattore di qualità (Ministero della Sanità, 1996);

### Un esempio di procedura di budget

#### 1. INTRODUZIONE

##### 1.1. SCOPO

Descrivere le diverse fasi di attività del processo di budget aziendale: programmazione, negoziazione, gestione e verifica dei risultati.

##### 1.2. OBIETTIVI

Assicurare che il processo di definizione e gestione del budget venga gestito dalle articolazioni organizzative aziendali coinvolte rispettando obiettivi, tempi e responsabilità.

Un corretto svolgimento del processo di budgeting consente di: realizzare un efficace coordinamento tra le differenti Unità Organizzative; motivare le Unità Organizzative interessate; costituire un'importante esperienza di sviluppo professionale per le persone coinvolte nel processo; identificare significativi parametri di riferimento per la valutazione delle performance delle Unità Organizzative.

#### 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questa procedura si applica alle attività del processo di definizione/gestione del budget aziendale ed alle articolazioni organizzative aziendali coinvolte.

#### 3. DEFINIZIONI

*Direzione strategica:* Direttore Generale, Direttore Sanitario, Direttore Amministrativo.

*Comitato di budget:* articolazione esecutiva del Collegio di Direzione. È costituito dai gestori delle risorse trasversali; partecipa anche il Responsabile dell'Unità Operativa Controllo di Gestione con funzioni di supporto.

*Nucleo di valutazione:* è costituito da consulenti esterni e si avvale del supporto della UO Controllo di Gestione.

*DIP:* Dipartimento

*UO:* Unità Operativa

MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ/ATTIVITÀ				
Responsabilità attività	Direzione Strategica	Controllo di Gestione Comitato di Budget	Direttore DIP/UO Comitato di DIP	Nucleo di Valutazione
<b>1. Fase di programmazione</b>				
1.1 Elaborazione delle linee strategiche aziendali	Ottobre (Piano delle Azioni)			
1.2 Indicazione quadro di riferimento per la definizione degli obiettivi dipartimentali		Novembre (Scheda Budget)		
1.3 Approvazione proposta di Scheda Budget	Novembre			
1.4 Pianificazione obiettivi di DIP/UO			Novembre	
<b>2. Fase di negoziazione</b>				
2.1 Negoziazione intradipartimentale			Dicembre	
2.2 Valutazione proposte/ richieste dei DIP		Dicembre		
2.3 Negoziazione con la Direzione Generale	Gennaio			
2.4 Definizione documento budget aziendale		Gennaio (Documento Budget)		
2.5 Comunicazione obiettivi di budget negoziati			Febbraio	
<b>3. Fase di gestione e verifica</b>				
3.1 Proposta integrazione budget	X			
3.2 Valutazioni periodiche		Trimestrale		
3.3 Verifica intradipartimentale dei risultati			Trimestrale Annuale	
3.4 Verifica del Nucleo di Valutazione				Semestrale Annuale

#### 4. IL DIAGRAMMA DI FLUSSO

(vedi il diagramma a pagina 28)

#### 5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

##### 5.1. FASE DI PROGRAMMAZIONE

##### 5.1.a. Elaborazione delle linee strategiche aziendali

- Definizione degli elementi di scenario: politiche relative ai livelli di produzione, politica di qualità, ipotesi di equilibrio costi e ricavi (con particolare riferimento al piano investimenti e piano risorse umane).
- Definizione degli obiettivi strategici aziendali. Le linee di indirizzo strategiche aziendali vengono formalizzate nel documento Piano delle Azioni.

##### 5.1.b. Indicazione quadro di riferimento per la definizione degli obiettivi dipartimentali di attività e risorse

Viene effettuata, sulla base delle linee di indirizzo formulate dalla Direzione Strategica, dal Comitato Budget che indica per ogni DIP (e per ciascuna UO del DIP) una proposta di Scheda di Budget. Gli obiettivi si articolano in due aree:

- Area della produzione e dei consumi (misurazioni ed indicatori di attività, appropriatezza, consumi, risorse);
- Area dei percorsi e dei progetti di miglioramento.

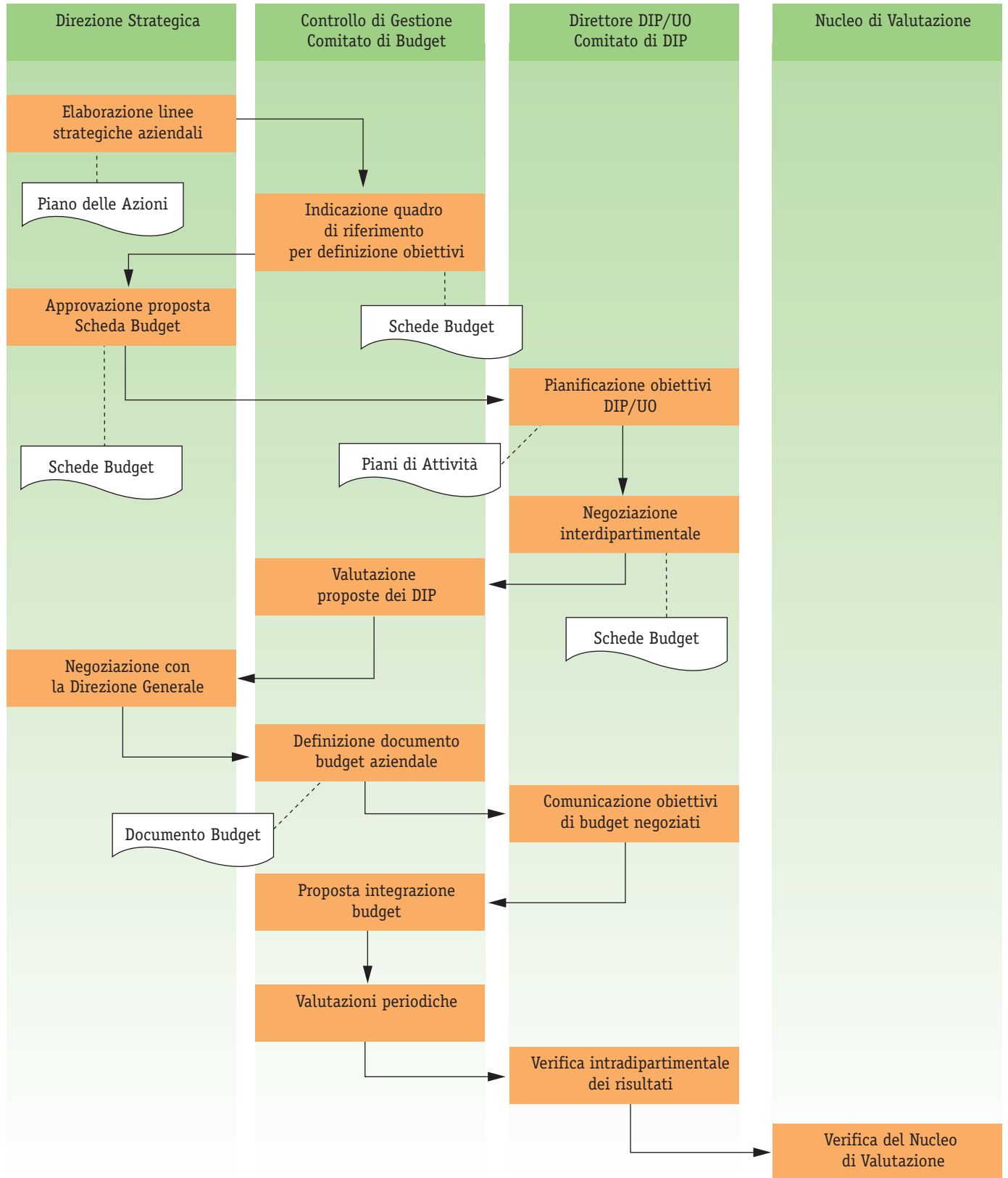
##### 5.1.c. Approvazione proposta di Scheda Budget

La Direzione Strategica valuta e approva la proposta delle Schede di Budget dipartimentali predisposte dal Comitato di Budget e le trasmette ai Direttori dei DIP.

##### 5.1.d. Pianificazione attività di DIP/UO

Il Direttore di DIP, con il supporto della UO Controllo di Gestione, convoca il Comitato di DIP per illustrare gli

IL DIAGRAMMA DI FLUSSO



obiettivi e le risorse (personale, attrezzature, beni di consumo) assegnati al DIP nella proposta di budget; condividere gli obiettivi assegnati; formulare indicazioni per l'elaborazione, da parte delle Direzioni delle UO, di una proposta di piano di attività articolato in obiettivi/progetti/risorse.

## 5.2. FASE DI NEGOZIAZIONE

### 5.2.a. *Negoziazione intradipartimentale*

Il Direttore di DIP effettua la valutazione complessiva delle proposte formulate dalle singole UO rispetto alla compatibilità con gli obiettivi/risorse assegnate al DIP. Quindi avvia la fase di negoziazione interna con i Direttori delle UO per eventuali correttivi e per la definizione della Proposta di Budget complessiva di DIP che trasmette alla UO Controllo di Gestione.

### 5.2.b. *Valutazione proposte/richieste dei DIP*

Le proposte/richieste dipartimentali vengono valutate dal Comitato di Budget al fine di verificare la congruità delle proposte con le linee di indirizzo e l'appropriato utilizzo degli indicatori/standard ed evidenziare punti critici rispetto alla compatibilità economica ed agli accordi locali/regionali e fornire alla Direzione Generale indicazioni utili per la negoziazione diretta.

### 5.2.c. *Negoziazione con la Direzione Generale*

La Direzione Generale incontra i DIP per la discussione/negoziazione delle risorse e degli obiettivi complessivi del DIP/UO ed il superamento di eventuali punti critici non ancora risolti. Gli obiettivi sono collegati alla retribuzione di risultato secondo quanto indicato nella Scheda di Budget.

### 5.2.d. *Definizione Documento Budget aziendale*

Il Controllo di Gestione, acquisite le Schede Budget definitive ed i verbali di negoziazione, predispone il documento finale complessivo, il Documento Budget, che dopo la firma dei Direttori di DIP viene trasmesso a tutte le Direzioni delle strutture coinvolte ed alle organizzazioni sindacali.

### 5.2.e. *Comunicazione obiettivi di budget negoziati*

I Direttori di DIP attivano modalità operative per informare e condividere a tutti i livelli organizzativi gli obiettivi assegnati.

## 5.3. FASE DI GESTIONE E VERIFICA

### 5.3.a. *Proposta integrazione budget*

Se la programmazione dei fattori produttivi/consumi, successivamente alla fase di negoziazione, risultasse non adeguata rispetto al budget assegnato, la Direzione Generale ne potrebbe valutare l'integrazione.

### 5.3.b. *Valutazioni periodiche*

La UO Controllo di Gestione rileva ed elabora periodicamente i dati di attività e consumo risorse delle articolazioni organizzative aziendali e trasmette trimestralmente, o secondo le scadenze temporali previste, i report ai Direttori di DIP/UO; inoltre, con il supporto delle funzioni aziendali interessate, effettua incontri specifici con le articolazioni organizzative per analizzare eventuali criticità rispetto al raggiungimento degli obiettivi prefissati.

La documentazione relativa alle valutazioni periodiche sul raggiungimento degli obiettivi, comprese le motivazioni sugli scostamenti e/o le criticità organizzative, è sottoposta al giudizio del Nucleo di Valutazione.

### 5.3.c. *Verifica intradipartimentale dei risultati*

Il Direttore di DIP convoca incontri periodici con il Comitato di DIP dedicati all'analisi dei risultati raggiunti rispetto agli obiettivi pianificati (area della produzione/consumi ed area qualità/sviluppo organizzativo), analizzando ed approfondendo le cause degli eventuali scostamenti ed attivando azioni correttive e di miglioramento. I verbali delle verifiche periodiche di risultato, redatti obbligatoriamente anche ai fini dei requisiti di accreditamento delle strutture, e le relazioni illustrative devono essere inviati alla UO Controllo di Gestione.

### 5.3.d. *Verifica del Nucleo di Valutazione*

Il Nucleo di Valutazione, sulla base delle verifiche effettuate dalla UO Controllo di Gestione sugli obiettivi di produzione/consumo di risorse e dei verbali delle verifiche periodiche di risultato dei DIP e delle relazioni illustrative sul raggiungimento degli obiettivi di DIP/UO collegati all'istituto dell'incentivazione, effettua le necessarie verifiche. Le verifiche sono effettuate sui risultati del primo semestre e su quelli complessivi annuali.

## Conclusioni

Il controllo, più o meno formalizzato, è fondamentale per assicurare che tutte le attività dell'azienda si realizzino nella forma desiderata e contribuiscano ciascuna alla realizzazione degli obiettivi globali. Nell'ambito dei sistemi di controllo economico si possono distinguere due prospettive chiaramente differenti: una prospettiva limitata, spesso centrata sui controlli contabili, e una prospettiva più ampia, in cui si considerino non solo gli aspetti economico-finanziari, ma anche, e soprattutto, quelli di contesto, quali il comportamento individuale, la cultura organizzativa e l'ambiente esterno di riferimento. Nella sua prospettiva limitata, si può intendere il controllo economico come l'analisi a posteriori, e di carattere monetario, dell'efficacia della gestione dei differenti responsabili dell'azienda in relazione ai risultati attesi o agli obiettivi predefiniti. In questa prospettiva, il controllo di gestione si realizza in forma razionale e isolata dal contesto di riferimento dell'organizzazione (persone, cultura, ambiente) e si fonda basicamente sulla comparazione tra risultati ottenuti e risultati attesi. In una prospettiva più ampia, il controllo economico si realizza non solo attraverso meccanismi di

misurazione dei risultati ottenuti, ma soprattutto cercando di orientare e di influire sul comportamento individuale ed organizzativo, usando qualsiasi meccanismo atto a garantire il raggiungimento degli obiettivi dell'organizzazione. In questa seconda prospettiva, il controllo di gestione non solo è realizzato dalla direzione generale dell'organizzazione, ma appartiene a ciascuna delle persone che ne fanno parte; non solo si realizza a posteriori, ma in forma permanente; non solo si limita agli aspetti tecnici e più formali della sua architettura, ma considera anche la necessità di adeguarsi alla cultura dell'organizzazione e alle persone che ne fanno parte; non può considerare come parametro di riferimento unicamente il risultato, ma deve promuovere la flessibilità e considerare il controllo anche come possibile meccanismo di motivazione e di apprendimento.

**Elisa Ponti**

*Azienda Usl di Forlì*

## BIBLIOGRAFIA

- Anthony R, Young D, Non profit. Il controllo di gestione. McGraw-Hill, Milano, 2002.  
Gazzoni E, Programmazione e controllo nel non profit. Carocci Faber, Roma, 2004.

PROCESSO DI CONTROLLO		
Processo di controllo	Prospettiva limitata	Prospettiva ampia
Filosofia	Controllo top-down da parte dell'alta direzione	Il controllo è realizzato a tutti i livelli dell'organizzazione
Concetto di controllo	Comparazione tra risultati ottenuti e risultati predefiniti inizialmente	Orientamento dei comportamenti verso il raggiungimento degli obiettivi aziendali
Meccanismo di controllo	Sistema di controllo economico-finanziario	Differenti meccanismi formali e informali tra cui il sistema di controllo economico-finanziario
Considerazione del contesto organizzativo	Enfasi sulla progettazione degli aspetti tecnico-contabili	Progettazione del sistema di controllo di gestione in forma coerente con il contesto organizzativo
Considerazione del comportamento	Rappresentazione attraverso standard e valori monetari e limitato da norme rigide di comportamento	Difficoltà di ridurlo a rappresentazioni monetarie e limitarlo in condizioni di incertezza. La quantificazione e la standardizzazione aiutano ad assumere le decisioni
Indicatori di controllo	In termini quantitativi e monetari	Includono anche aspetti più qualitativi e non strettamente monetari
Formulazione degli obiettivi e processo di programmazione	In termini quantitativi strettamente collegati al processo di budgeting	Includono anche aspetti non finanziari e non solo legati al processo di budgeting in senso stretto
Sistema di misurazione	Sistema di controllo economico	Sistemi formali e informali di controllo
Processo di valutazione	Il comportamento si misura in base ai risultati	Il risultato misura solo parzialmente il comportamento e si considerano anche altri aspetti. Si utilizza in forma flessibile il sistema tecnico-contabile

## Il farmacologo e il suo ruolo nella ricerca clinica

È esperienza comune nella pratica medica che lo stesso farmaco somministrato alla stessa dose possa essere efficace nella maggioranza dei pazienti, ma scarsamente efficace, inefficace e/o indurre effetti collaterali indesiderati, a volte anche gravi, in alcuni di essi. La variabilità individuale rispetto ad un determinato trattamento farmacologico può essere influenzata da fattori legati alla fisiologia (età, sesso, peso corporeo), alla fisiopatologia del paziente (tra cui funzionalità epatica e renale, presenza di patologie concomitanti), a fattori ambientali (nutrizione, consumo di alcol, fumo, trattamenti farmacologici accessori) oltre che dall'assetto genetico del singolo soggetto. Si stima che la maggior parte dei farmaci sia efficace solo in un range compreso tra il 25% e il 60% dei pazienti. Questo si osserva con tutte le classi di farmaci di maggiore rilevanza (inclusi gli ACE-inibitori, i beta-antagonisti, gli inibitori della ricaptazione della serotonina, le statine, i farmaci antiretrovirali) e si accompagna a un'alta incidenza di reazioni avverse ai farmaci, che negli Stati Uniti raggiungono i 2 milioni di casi all'anno, dei quali circa 100.000 fatali.

Esiti terapeutici diversi sono in parte causati da differenze interindividuali nella farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco) e/o da differenze interindividuali di tipo farmacodinamico, riscontrabili cioè nelle modalità specifiche con cui il farmaco esercita il suo effetto, per esempio a livello delle interazioni col bersaglio terapeutico primario, sia esso un recettore, un canale ionico o un enzima.

Gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici sono mediati da numerose proteine ed enzimi, ciascuno dei quali è il prodotto di uno specifico gene. Molti di questi geni sono polimorfici, presentano cioè in individui diversi variazioni di sequenza che frequentemente sono a carico di singole basi della catena polinucleotidica e sono perciò indicate col termine di polimorfismi a singolo nucleotide o SNP (*single nucleoti-*

*de polymorphism*). La presenza di SNP in un determinato gene può modificare la struttura, il livello di espressione o la funzionalità della proteina codificata e, qualora la proteina stessa sia implicata nella catena di eventi metabolici legati alla somministrazione di un farmaco, si potranno manifestare effetti sull'efficacia del trattamento terapeutico o sulla eventuale comparsa di reazioni indesiderate.

Un ruolo importante in questa intervariabilità è giocato dagli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci. Molto comuni sono effetti di variabilità legati a mutazioni puntiformi nei citocromi, tipicamente quelli appartenenti alle famiglie CYP3A3-5, CYP2D6, CYP2C19.

Le terapie mediche vengono, nella maggior parte dei casi, ancora oggi impostate sulla scorta di informazioni derivate dagli studi di sviluppo del farmaco, e le dosi e gli intervalli tra le dosi stabiliti in modo statistico.

Gli aggiustamenti posologici sono rari e spesso attuati in modo empirico. Raramente si tiene conto delle variabili individuali e delle differenze genetiche che possono influenzare la risposta, la sicurezza e l'efficacia del farmaco. Similmente non si considerano, per la paucità degli studi di fase I ed I/II al riguardo, parametri specifici di efficacia, sicurezza e biodisponi-



bilità per sottopopolazioni geneticamente caratterizzate di pazienti.

Le considerazioni dianzi esposte suggeriscono che una scienza medica moderna debba integrare l'analisi del quadro clinico con uno studio che combini in un unico disegno progettuale la valutazione del profilo farmacocinetico, l'identificazione del genotipo rilevante per il farmaco stesso e la correlazione di queste informazioni con misure di efficacia e sicurezza dei vari trattamenti nel volontario sano o in specifiche categorie di pazienti, svolte in modo indipendente dalle aziende produttrici di tali farmaci. Infine, rilevante è integrare queste informazioni con una sorveglianza a lungo termine sui farmaci in utilizzo nella popolazione, dopo la loro immissione in commercio. Al momento questo approccio, che si traduce in ultima analisi nel raggiungimento della appropriatezza della terapia, è ancora scarsamente perseguito.

### **Le competenze del farmacologo clinico**

In questo quadro di insieme si inserisce il ruolo specifico del farmacologo clinico, figura professionale dalle competenze estremamente complesse, in quanto deve coniugare in un *unicum* organico le competenze specifiche di farmacocinetica, farmacogenetica e farmacovigilanza con un'ottima comprensione degli aspetti clinici ed eziopatologici. Queste competenze devono potersi estrinsecare *in primis* nella pratica clinica corrente e quindi contribuire al raggiungimento dell'appropriatezza terapeutica per ogni singolo paziente; tuttavia, esse devono estrinsecarsi anche nella ricerca, che deve tendere a comprendere sempre meglio i meccanismi d'azione dei farmaci sia già in utilizzo sia di nuova generazione, comprendere i meccanismi alla base delle reazioni avverse e correlare il tutto in modo sempre più fine con gli aspetti di variabilità genetica della popolazione.

Il farmacologo è dunque al centro di una struttura, l'Unità Operativa di Farmacologia Clinica, che deve avere alcune caratteristiche essenziali per poter rispondere alle esigenze succitate di clinica e di ricerca. L'Unità Operativa deve essere in grado di poter studiare il profilo farmacocinetico completo (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) ed il monitoraggio terapeutico sia a livello ematico/pla-

smatico, sia intracellulare per più analiti (farmaci, metaboliti, peptidi) contemporaneamente, a tempi ridotti e ad alta sensibilità analitica. Deve essere anche in grado di analizzare i polimorfismi rilevanti per la risposta ai farmaci, e di investigarne di nuovi, per poter studiare le correlazioni tra farmacogenetica e farmacocinetica e quindi definire condizioni di utilizzo dell'approccio farmacogenetico nella pratica clinica, allo scopo di ottimizzare la risposta terapeutica e minimizzare gli effetti avversi. Deve infine avere una struttura di farmacovigilanza capace di monitorare gli eventi avversi e le reazioni avverse ai farmaci all'interno della struttura ospedaliera di appartenenza, ma anche in grado di creare reti di farmacovigilanza sul territorio per poter definire gli eventi associati a farmaci più rilevanti sulla popolazione e implementare linee guida per l'utilizzo dei farmaci stessi. Queste competenze dovrebbero idealmente essere presenti in ogni Unità Operativa. Vi è una quarta attività di competenza del farmacologo clinico, cioè la supervisione degli studi clinici di fase I su volontario sano o su paziente (soprattutto nel caso di farmaci oncologici o antiretrovirali), che deve avvenire in strutture dedicate con letti monitorati e criteri di sicurezza e qualità assoluti.

### **Le Unità Operative di Farmacologia Clinica**

Idealmente, la fase I integra le competenze di farmacocinetica/genetica, biochimica clinica, e permette di sviluppare non solo studi di sicurezza cardiaca, sicurezza e dose massima tollerabile, relazione struttura-attività, interazioni farmacologiche, farmacocinetica e metabolismo su nuovi farmaci, ma anche studi di bioequivalenza/biodisponibilità su farmaci generici e biosimilari. Quest'ultimo aspetto è rilevante per la salute pubblica in quanto nel prossimo futuro l'ingresso di questa tipologia di farmaci sul mercato sarà sempre maggiore. Non è ovviamente pensabile né utile che strutture complesse da gestire come le Unità di Fase I siano presenti capillarmente in tutte le Unità Operative di Farmacologia Clinica. Tuttavia, sarebbe auspicabile che le strutture più grosse, in grado di coordinare o deputate a coordinare gli aspetti di farmacologia clinica di un ampio ter-

ritorio, ne siano dotate in modo da poter svolgere, accanto alla farmacovigilanza, studi su specifici farmaci generici o biosimilari che abbiano rivelato 'problemi' nel loro utilizzo. Idealmente tali strutture dovrebbero essere presenti all'interno di Unità Operative di Farmacologia Clinica pubbliche.

Da quanto suddetto si evince come il ruolo delle Unità di Farmacologia Clinica sia rilevante nella pratica medica. Questo tipo di strutture in Europa e negli USA è diffuso quasi capillarmente, non solo nelle strutture di ricerca clinica, ma anche nei grandi ospedali, dove il Dipartimento del Farmaco è una consuetudine. In Italia, per ragioni storiche e culturali, la figura del farmacologo clinico e dell'Unità Operativa di Farmacologia Clinica è purtroppo ancora marginale. Come intervenire nel panorama nazionale per poterlo adeguare alle esigenze di una moderna pratica clinica? La Società Italiana di Farmacologia si sta adoperando con ogni mezzo in questa direzione, agendo a livello formativo-informativo con seminari, convegni e corsi specifici nei programmi di educazione continua in medicina per medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Essa inoltre lavora a stretto contatto con l'Agenzia Italiana del Farmaco ed ha stabilito commissioni congiunte con Farindustria

per sviluppare temi specifici su innovazione e ricerca, farmacologica clinica, farmaci generici e biosimilari, aspetti legislativo-regolatori. La speranza è che sia vicino il momento in cui anche l'Italia possa tornare fiera di una ricerca farmacologica competitiva come lo era negli anni sessanta del secolo scorso.

### **Emilio Clementi**

Ordinario di Farmacologia, Università di Milano;  
Direttore della UO di Farmacologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano

### **BIBLIOGRAFIA**

- Eichelbaum M et al, Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-137.
- Hay JW, Evaluation and review of pharmacoeconomic models. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5: 1867-1880.
- Krejsa E et al, Protein therapeutics: new applications for pharmacogenetics. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 507-521.
- Lazarou J et al, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
- Minshull J et al, Predicting enzyme function from protein sequence. *Curr Opin Chem Biol* 2005; 26: 202-209.
- Spear BB et al, Clinical applications of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2002; 7: 201-204.
- Wilkinson GR, Drug metabolism and variability among patients in drug response. *NEJM* 2005; 352: 2211-2221.



GUGLIELMO FORGESCHI • MATTEO FIORANI

## **La gestione del rischio clinico**

**Dalla consapevolezza alla sicurezza**

Presentazione di Stefania Rodella

*“Questo volumetto dedicato al rischio clinico, essenziale nei contenuti, semplice e chiaro nella presentazione, è per tutti.*

*Riassume i concetti fondamentali e spiega le basi metodologiche di questa disciplina che si è imposta con forza, negli ultimi dieci anni, all'attenzione del mondo sanitario”.*

Dalla Presentazione di Stefania Rodella  
dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

www.pensiero.it

## Temi importanti sul tappeto al prossimo congresso

Si terrà il 20-22 gennaio a Napoli il quinto congresso nazionale della nostra società, e sarà il primo congresso al quale mancherà il collega e caro amico Massimo Chiariello. Il professor Chiariello ci ha accompagnato in questa avventura sin dal primo congresso, ed il pensiero torna alle prime decisioni sul programma e sui relatori per discutere argomenti che ci parevano rilevanti e di prospettiva. Caro Massimo ci manchi e ci mancherà.

Il congresso di quest'anno copre come di abitudine una serie di argomenti.

I professori Mancia, Corsine, Del Prato e Locatelli discuteranno delle nuove prospettive nel controllo dei fattori di rischio cardiovascolare con particolare attenzione agli approcci terapeutici che ci attendono nei prossimi anni, mentre i professori Crea, Poli e Catapano valuteranno le interazioni tra colesterolo ed infiammazione cercando di trarre una conclusione pratica da una serie di osservazioni cliniche e sperimentali. A seguire la discussione sul ruolo del sistema immune e dell'infiammazione

## 5° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA TERAPIA CLINICA E SPERIMENTALE

Giovedì, 20 gennaio 2011

*Lettura 'Massimo Chiariello'*

### ■ Nuove prospettive nel controllo dei fattori di rischio

- Ipertensione: presente e futuro
- Dislipidemie: presente e futuro
- Iperglicemia e diabete: presente e futuro
- Rene ed aterosclerosi

### ■ Colesterolo e infiammazione: due facce della stessa medaglia

- Malattie cardiovascolari e proteina C reattiva: le evidenze sperimentali e cliniche
- La valutazione della CRP permette una migliore stratificazione del rischio?
- LDL colesterolo: *lower the better* per tutti oppure a ciascuno il suo?

*Lettura*

Acidi grassi omega 3: applicazioni cliniche

*Segue*



## 5° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA TERAPIA CLINICA E SPERIMENTALE

Venerdì, 21 gennaio 2011

### ■ Immunità ed infiammazione

- Immunità ed aterosclerosi
- Infiammazione ed aterosclerosi

### ■ Dislipidemie familiari

- Basi genetiche delle dislipidemie
- Diagnosi delle forme familiari
- Rete diagnostica italiana

### ■ Terapie cardiovascolari croniche.

#### Aderenza persistenza ed eventi: i dati italiani

- I database della medicina generale
- I database amministrativi
- L'appropriatezza terapeutica

#### Letture

Ma i generici sono tutti uguali?

#### Tavole rotonde e workshop

- Farmaci, innovazione ed accesso al mercato
- Il paziente a rischio cv elevato: un approccio integrato
- La terapia ipocolesterolemizzante: appropriatezza ed efficacia
- Sartani nella terapia antipertensiva
- Le novità terapeutiche nella terapia ipoglicemizzante
- Novità terapeutiche nella fibrillazione atriale

Sabato, 22 gennaio 2011

### ■ Linee guida a confronto

- Diabete
- Dislipidemie
- Ipertensione
- Sono applicate le linee guida in Italia?

#### Tavola rotonda

Nutrizione ed integrazione alimentare: utili per il controllo dei fattori di rischio?



nell'aterosclerosi (Garlanda e Mezzetti). Un aspetto di grande rilevanza clinica per chi si occupa di dislipidemie, le forme familiari, verrà affrontato partendo dalla genetica, passando attraverso la genetica per concludere con le raccomandazioni per un corretto inquadramento clinico.

Infine un'area di grande interesse sociale ed industriale quale quella della disponibilità di farmaci innovativi, del loro uso appropriato, anche attraverso l'applicazione delle linee guida, sarà affrontato in una serie di workshop e tavole rotonde tra i massimi esperti nazionali, clinici, istituzionali e rappresentanti della medicina generale, nell'ottica di una discussione che permetta di evidenziare le incongruenze, ma anche i pregi del sistema Italia.

Il programma dettagliato del congresso è visibile sul sito [www.sitecs.it](http://www.sitecs.it). Spero che i nostri lettori lo trovino di interesse e ci auguriamo di averli graditi ospiti nel corso del convegno.

**Alberico L. Catapano**

Presidente SITeCS

## Attività ed obiettivi del progetto Osservatorio sull'Innovazione

Sviluppato all'interno del Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia, l'Osservatorio sull'Innovazione è un'iniziativa che coinvolge un gruppo di lavoro con esperienza di valutazione clinica ed economica sui prodotti innovativi (farmaci e dispositivi medici).

L'obiettivo dell'Osservatorio è il monitoraggio dell'innovazione nel campo sia di farmaci che di dispositivi e la produzione di brevi schede web sui prodotti innovativi nelle quali è presente, oltre a una breve descrizione clinica del prodotto, un elemento di assoluta originalità costituito da una analisi economica semplificata (VES) del prodotto stesso.

La VES è un'applicazione molto recente dell'analisi costo-efficacia<sup>1,4</sup>. Presupponendo che sia noto il beneficio clinico del trattamento innovativo, la VES è finalizzata a calcolare, in termini orientativi, il prezzo costo-efficace massimo che può essergli riconosciuto<sup>1</sup>.

Le schede prodotto, inclusive di VES, possono rappresentare uno strumento particolarmente utile alle Commissioni Terapeutiche locali, regionali o nazionale.

Nel campo dei farmaci possono essere un elemento di supporto/verifica/confronto rispetto all'operato di AIFA preposta alla negoziazione del prezzo dei nuovi prodotti ammessi alla rimborsabilità. Nel settore dei dispositivi medici, non esistendo un organismo regolatorio che valuta l'efficacia clinica e che fissa il prezzo, la VES riveste un'importanza ancora maggiore poiché può orientare sia le varie commissioni locali per l'introduzione o meno del dispositivo nel prontuario sia le commissioni di gara affinché i dispositivi innovativi siano pagati dal SSN in misura proporzionale all'entità del beneficio clinico aggiuntivo risultante dall'innovazione rispetto alla terapia di riferimento.

La VES applica quindi il principio del 'value for money' ormai ampiamente noto e discusso in campo sanitario<sup>2,4</sup>.

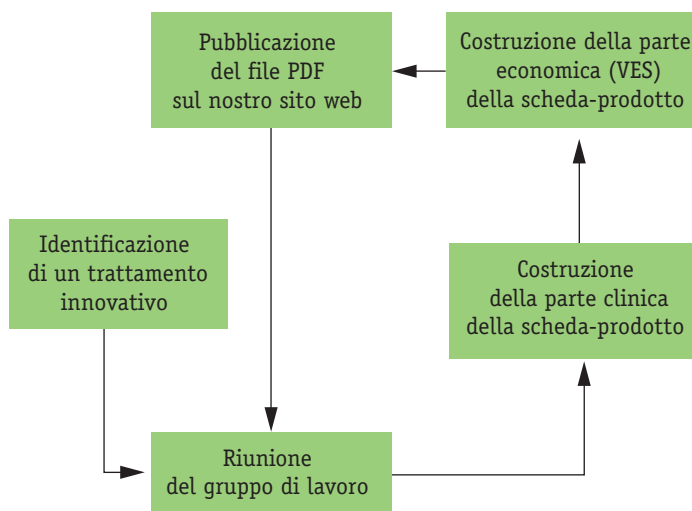
L'Osservatorio sull'Innovazione si avvale della collaborazione di numerosi colleghi, con espe-

rienza di valutazione clinica ed economica sui prodotti innovativi, che sono uniformemente distribuiti sul territorio nazionale. Il protocollo del progetto, le procedure di lavoro, il materiale didattico, i nomi di tutti i colleghi che collaborano al progetto ed infine le schede VES che vengono realizzate sono disponibili all'indirizzo [www.osservatorioinnovazione.org](http://www.osservatorioinnovazione.org).

Sinteticamente i passaggi attraverso i quali viene condotta la VES sono i seguenti<sup>1,5</sup>.

1. Analisi della letteratura clinica relativamente al confronto tra prodotto innovativo verso *comparator*.
2. Stima dell'efficacia incrementale generata dal prodotto innovativo in confronto al *comparator* in termini di sopravvivenza globale prolungata, sopravvivenza *progression-free* o *disease-free* prolungata, oppure eventi evitati.
3. Conversione dell'efficacia incrementale in un controvalore economico attraverso l'uso di algoritmi farmacoeconomici. In particolare, si attribuisce un valore di 5000 euro per ogni mese guadagnato di sopravvivenza globale<sup>5,6</sup> e di circa 2500 euro per mese guadagnato di sopravvivenza *progression-free* o *disease-free*<sup>5,6</sup>.

Flusso di lavoro per la preparazione delle schede prodotto.



Homepage del sito dell'Osservatorio sull'Innovazione.

4. Stima del prezzo per il prodotto innovativo. Il controvalore economico dell'efficacia viene convertito in una stima del prezzo per il prodotto innovativo.

Le schede VES possono essere di due diversi tipi (schede VES-CEA e schede VES-CMA) a seconda del risultato che emerge dal confronto clinico tra prodotto innovativo e prodotto di riferimento. In particolare, nelle schede VES-CEA il beneficio incrementale derivante dalla terapia innovativa viene convertito in un controvalore economico, quindi in una stima di prezzo proporzionata all'entità del beneficio incrementale. Nelle schede VES-CMA si applica invece l'analisi di minimizzazione dei costi in quanto il prodotto innovativo non determina un beneficio incrementale. In questo caso, il prezzo della terapia innovativa non può pertanto essere superiore a quello della terapia di riferimento.

Relativamente ai risultati, tutte le schede VES prodotte possono essere visualizzate all'indirizzo web riportato a pagina 36.

Il progetto Osservatorio sull'Innovazione della SIFO è quindi un'iniziativa indipendente che ha lo scopo di monitorare i prodotti innovativi e di produrre per questi prodotti schede sintetiche che riportano, come elemento di maggiore originalità, l'informazione del prezzo costo-efficace.

Nel contesto della valutazione di costo-efficacia degli interventi sanitari, le schede VES rappresentano una prima esperienza italiana volta verso l'applicazione concreta della metodologia del 'value for money'<sup>2-4,5</sup>, in linea con quanto già avviene in molti altri Paesi.

**Sabrina Trippoli**

Laboratorio SIFO di Farmacoeconomia  
ESTAV Centro, Prato

## BIBLIOGRAFIA

1. Messori A, Caccese E, Orsi C, Burchini G, Cecchi M, Santarasci B, Tripponi S. Analisi costo-efficacia: calcolo del guadagno di sopravvivenza e determinazione del costo per anno di vita guadagnato. Boll SIFO 2007; 53: 86-92.
2. Henry D, Hill S, Harris A. Drug prices and value for money. JAMA 2005; 294: 2630-2632.
3. Claxton K, Briggs A, Buxton MJ, Culyer AJ, McCabe C et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? BMJ 2008; 336: 251-254.
4. Pearson S, Rawlins M. Quality, innovations and value for money. JAMA 2005; 294: 2618-2622.
5. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health technology Assessment (HTA). KCE reports 100C (D/2008/10.273/96).
6. Jang RW, Le Maitre A, Ding K, Winton T, Bezjak A et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group JBR.10 trial. J Clin Oncol 2009; 27: 4268-4273.

## L'evoluzione dei sistemi sanitari europei

"Questo libro ha lo scopo di fornire, attraverso i diversi contributi in cui è articolato, una visione d'insieme dell'evoluzione che stanno attraversando i sistemi sanitari in Europa. Lo fa a partire, per esigenze di sintesi e parsimonia nella ricerca, dalla situazione di alcuni Paesi: Italia, Francia, Germania, Olanda e Svizzera. Abbiamo scelto di concentrarci su queste realtà, e non su altre, perché sono quelle che negli ultimi quindici anni hanno visto cambiamenti più rapidi e più marcati." Così i curatori Gabriele Pelissero e Alberto Mingardi introducono il lettore a **Eppur si muove. Come cambia la sanità in Europa tra pubblico e privato** (Istituto Bruno Leoni, Torino 2010), una lettura di grande interesse per i decisori e gli amministratori della sanità. Come scrive Giampaolo Galli nella Presentazione, uno dei meriti del libro è quello di invitare a riflettere su alcuni assunti che – da ragionate convinzioni condivise – rischiano di essersi trasformati in luoghi comuni: "la tutela della salute è una funzione pubblica che quindi deve essere riservata allo Stato"; "la gestione privata è più efficiente di quella pubblica" o ancora "un sistema universalistico mal si concilia con le regole del mercato".

Questo percorso di riflessione viene articolato in cinque capitoli e in due appendici: "Il sistema sanitario italiano: una realtà in continua evoluzione" di Pelissero; "Il sistema sanitario francese sulla strada della burocratizzazione", di Valentin Petkantchin; "Variazioni strutturali e crescente privatizzazione del mercato ospedaliero tedesco", di Günter Neubauer e Andreas Beivers; "Per una eguaglianza più libera: il sistema sanitario olandese", di Mingardi; "Regolamentazione, cartelli, qualità e scelta: un mix svizzero insostenibile", di Alphonse Crespo. A questi saggi fanno seguito due scritti, uno di Milton Friedman (che ha una valenza sostanzialmente 'storica') e l'altro di Giuseppe Rotelli. La scelta dei curatori – che con grande sincerità hanno esplicitato i criteri seguiti nella selezione delle realtà da considerare – sembra

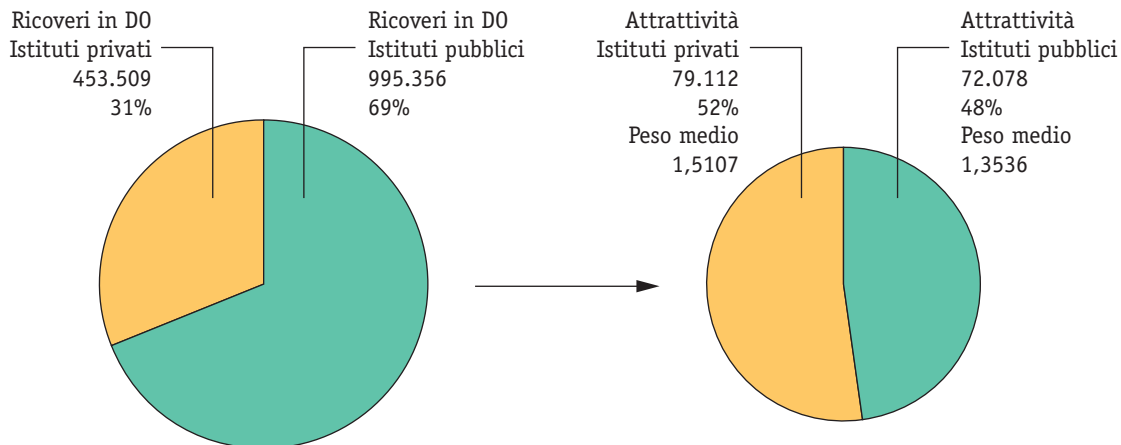


principalmente dettata dal desiderio di conseguire due obiettivi: da una parte, identificare le dinamiche che hanno orientato e stanno guidando la ricerca di un equilibrio tra pubblico e privato nel finanziamento e nell'erogazione dei servizi sanitari; dall'altra, l'integrazione della sanità nel 'mercato unico europeo', come conseguenza logica (inevitabile?) dell'integrazione continentale. Nel contributo di Pelissero sul servizio sanitario italiano si condensa la visione

dei curatori, volta a sottolineare come "i sistemi misti pubblico e privato sono i più competitivi, ma un determinante fattore di successo è rappresentato dalla qualità del privato. Dove infatti troviamo una significativa componente di aziende ospedaliere di diritto privato che sono in condizione di operare con perfetta parità rispetto al pubblico, effettuando ogni tipo di attività sanitaria e potendosi sviluppare in una situazione di uguali diritti e doveri, questa componente esprime la maggior forza attrattiva e la capacità di erogare cure di più alta complessità e qualità". Per sostanziare questa tesi, il libro dà ampio spazio alla descrizione del sistema regionale lombardo, in cui la Regione "si è posta in modo originale il problema di realizzare una centralità del cittadino e del paziente, non tramite mere affermazioni di principio, ma progettando e attuando un'organizzazione sanitaria in grado di consegnare un effettivo potere agli utilizzatori del sistema sanitario: il potere di scegliere fra diversi erogatori di prestazioni ospedaliere e specialistiche ambulatoriali, e il potere di determinare il vantaggio e lo svantaggio economico di un erogatore, che viene remunerato solo per le prestazioni scelte dal paziente ed effettivamente erogate".

Viene dunque sottolineata la necessità di un ruolo che definiremmo 'di traino' per gli operatori privati; questa convinzione trae sì origine

Attrazione di pazienti di altre Regioni negli Istituti ospedalieri di diritto pubblico e di diritto privato della Lombardia, anno 2007. Ricoveri in degenza ordinaria (DO).



da dati originali prodotti dai curatori, ma anche – se non soprattutto – da un assunto di fondo che sembra separare il cittadino dalla propria rappresentanza politica. Si tratta di un approccio molto ‘contemporaneo’, derivato almeno in parte dalla crisi della credibilità del ceto politico e dall’innegabile distacco che si è venuto a creare tra governanti e governati in seguito alla diminuzione della partecipazione alla cosa pubblica. All’equilibrio dell’opera avrebbe forse giovato – a nostro avviso – una diversa attenzione agli indiscutibili limiti di alcuni ‘modelli’, derivanti per esempio da un eccesso di medicalizzazione dell’assistenza o dai privilegi spesso accordati ad una medicina ‘high tech’. Limiti che hanno contribuito (e stanno ancora contri-

buendo) alla mutazione del cittadino (sano e malato) da ‘paziente’ a ‘consumatore’ in un ambito, come quello medico, dove non sempre il malato ‘empowered’ è realmente correttamente informato.

Il libro di Pelissero e Mingardi si fa indubbiamente apprezzare per la panoramica che offre su realtà poco conosciute; Paesi europei che hanno una storia ‘politico-sanitaria’ diversa dalla nostra e con i quali è necessario confrontarsi con la massima disponibilità a cogliere, su esperienze solo apparentemente distanti, ogni elemento utile per una sanità più equa ed efficiente.

Carlo Fudei



## Il Maestro e le margherite

La qualità dell’assistenza sanitaria secondo Avedis Donabedian

Edizione italiana commentata a cura di Stefania Rodella

Con contributi di  
Julio Frenk  
Mark Best e Duncan Neuhauser  
Haroutune K. Armenian

Il testo di Donabedian, che proponiamo ai lettori italiani, è stato menzionato tra i venti libri che hanno cambiato la storia dei servizi sanitari. Questo può essere un primo, ottimo motivo per avvicinarsi ai suoi contenuti. L’attenzione di Donabedian alla dimensione etica, la sua insistenza nell’educare e orientare il ragionamento, la sua impostazione semantica e logica piuttosto che soltanto tecnica e lo stesso valore storico del suo messaggio sono altre buone ragioni per cui questo libro merita ancora oggi di essere letto e commentato.