

marzo 2017 anno 16
numero 43

Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo



IL CESALPINO

STORIA DELLA MEDICINA

- L'Ospedale di Arezzo: i mitici anni '60

STUDIO OSSERVAZIONALE

- "Psicoeducazione familiare e autismo"

APPROPRIATEZZA IN MEDICINA

- Test, procedure, terapie a rischio di inappropriatezza: cosa ne pensano gli operatori sanitari? Il problema, le cause e le soluzioni.

AMBIENTE E SALUTE

- Seveso dopo 40 anni: Storia e insegnamenti di un disastro ambientale

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Storia della medicina

- 3 ■ **L' Ospedale di Arezzo: i mitici anni '60**
V. Capria

Studio osservazionale

- 7 ■ **"Psicoeducazione familiare e autismo"**
S. Berloff, S. Cantelli, M. Petrillo, S. Santini

Appropriatezza in medicina

- 11 ■ **Test, procedure, terapie a rischio di inappropriatazza: cosa ne pensano gli operatori sanitari? Il problema, le cause e le soluzioni.**
G. Falsini, L. Patrussi
- 19 ■ **Il paradosso della medicina: fare troppo o troppo poco**
A. Bonaldi
- 24 ■ **Over-use di prestazioni sanitarie: il caso emblematico dell'antibiotico-resistenza**
P. Ragni, V. Chiesa, A. Gandolfi, A. Ferretti, E. Gabbi, E. Carretto
- 29 ■ **Ricerca e Sviluppo di un farmaco... Un viaggio della conoscenza tra scienza, etica e passione.**
V. Fabbrini, S. Bianchini
- 32 ■ **Conflitti di interesse? NoGrazie!**
L. Iaboli

Opinioni a confronto

- 34 ■ **Verso la fine dell'equità di accesso al sistema sanitario italiano?**
G. Domenighetti

Ambiente e salute

- 35 ■ **Seveso dopo 40 anni: Storia e insegnamenti di un disastro ambientale**
E. Bai
- 40 ■ **Pesticidi e contaminanti emergenti nelle acque**
P. Paris, D. Esposito, E. Pace
- 45 ■ **Aspetti emergenti nella valutazione tossicologica degli interferenti endocrini**
A. Mantovani, F. Baldi
- 49 ■ **Interferenti endocrini, ecosistemi e salute pubblica**
C. Panizza
- 53 ■ **Inquinamento causato dalla attività di cremazione delle salme**
G. Ghirga
- 54 ■ **Trasporto aereo e clima**
A. Litta

Medicina di genere

- 57 ■ **Nutrizione della donna**
P. Sbisà

IL CESALPINO

*Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo*

Marzo 2017

anno 16 - numero 43

Comitato editoriale e redazione

Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri

Presidente: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile

Roberto Romizi

In redazione

Alice Rossi, Giovanni Casi, Massimo Felici
Giovanni Falsini, Giovanni Linoli,
Giulio Ozzola, Gino Parca, Piero Pieri,
Mauro Sasdelli, Domenico Sallesse

Coordinamento redazionale

Amedeo Bianchi

Segreteria redazionale e progetto grafico

Simona Ghezzi
redazionecesalpino@gmail.com
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e
degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 22724
fax (+39) 0575 300758
chirurgi@omceoar.it
odontoiatri@omceoar.it
www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001

del registro stampa n° 522/2001

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

In copertina:

ANDREA CESALPINO

(Arezzo 1519 - Roma 1603)
Medico, botanico, filosofo aristotelico,
medico di Papa Clemente VII;
importantissime furono le sue
osservazioni sulla circolazione del sangue.

Retro copertina:

Piazza Grande di Arezzo

Fotografia di Marco Cerofolini

Nuovi episodi, vecchie abitudini.

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Oggi parlerò di quanto è avvenuto presso l'ospedale di Nola, di cui hanno tanto parlato i media. In breve, la notizia era che nel Pronto Soccorso di quell'Ospedale si curavano i malati sdraiati a terra, cosa documentata da un video registrato con un telefonino e postato sul web.

Mentre vedevo il telegiornale, pensai subito al blocco del turnover, al taglio dei posti letto e quant'altro. Poi, le notizie si sono rincorse, meglio precisando il quadro, parlando di manovre di rianimazione effettuate su un paziente in arresto cardiaco. Il paziente era, sì, disteso a terra, ma era anche in arresto cardiaco, era stato defibrillato e "ripreso per i capelli", tanto che, a quanto è dato sapere, può ancora raccontarla.

Considerazioni. Lasciando da parte, ma non dimenticando, i problemi cui ho appena accennato (carenza di personale, posti letto, ecc.), ci sono altri aspetti che desidero sottolineare.

La prima cosa è che, invece di rallegrarsi per la professionalità e la capacità del medico che ha praticato il soccorso, lo si è additato al pubblico ludibrio perché operava col paziente a terra: che doveva fare? Aspettare forse che il paziente spirasse in attesa di una barella o di un letto, in un Pronto Soccorso sommerso dalla gente? Dunque, onore al merito per il Collega, che non solo ha fatto bene il suo lavoro, ma ha anche dimostrato di saper fare della buona sanità in condizioni per così dire difficili, e ha dato lustro alla Professione! Secondo. Lo scandalismo a tutti i costi dei media, dalla prima presentazione alle reazioni dei politici. Quando hanno capito, anche grazie all'intervento del Ministro Lorenzin, che lo scandalo c'era ma non era dovuto ai medici, allora hanno completamente smesso di parlarne. Mi chiedo se questa è una stampa seria, obiettiva e responsabile.

Terzo. L'immediata richiesta, da parte del Presidente della Regione, del licenziamento (sic!) dei medici coinvolti. Qui mi si sono affollati alcuni pensieri.

Intanto, che per fortuna in Italia nessuno

viene più passato per le armi!

Poi, che i politici e la dirigenza amministrativa non perdono occasione per additare i Medici come unici responsabili di tutti i mali della sanità italiana, ergendo se stessi a baluardo difensivo della stessa.

Il nostro ex Presidente, Dr. Festa, fin da quando cominciai ad interessarmi di Ordine, soleva affermare che la maggior parte dei problemi (leggi: errori) in ambito medico, segnatamente ospedalieri, sono dovuti alla disorganizzazione, ma che è sempre stato sport nazionale attribuire all'ultima ruota del carro (leggi: i medici) le responsabilità, senza andare a verificare i processi che hanno portato all'errore stesso.

Mi sembra che queste affermazioni, che risalgono a oltre venti anni fa, siano di piena attualità anche nel caso specifico. Ed io sono ancora una volta indignato da quanto si è visto e ascoltato.

Perché la cosa assurda non è che un medico abbia fatto, e bene, il proprio lavoro, ma piuttosto che la dirigenza di quella Unità Sanitaria Locale e di quell'Ospedale non abbiano predisposto un piano di intervento in caso di improvviso sovraccollamento (emergenze sanitarie quali calamità naturali, epidemie influenzali e quant'altro), e che a quel piano non si sia potuto far ricorso. E che nessuno ne abbia parlato. Questo è lo scandalo!

Al contrario, ai Collegi che abbiamo visti impegnati in manovre di assistenza in condizioni tanto difficili vanno la solidarietà, il plauso ed i ringraziamenti di tutti noi: questi sono i Medici che fanno milioni di prestazioni di buona sanità ogni santo giorno, e che fanno onore alla Professione! E, certamente, sono la grande maggioranza.

Permettetemi, infine, di ricordare il Dr. Luigi Conte, Segretario della Federazione Nazionale, improvvisamente mancato nei giorni scorsi. Ha sempre profuso un grande impegno nel sostenere, in modo sobrio e pacato ma anche assai fermo, le buone ragioni dei Medici e della Professione. Sono certo che ci mancherà.

L'Ospedale di Arezzo: i mitici anni '60.

Rievoco eventi molto lontani nel tempo legati alla mia memoria professionale nell'ospedale di Arezzo che ebbe inizio nell'anno 1965. Da giovane medico, appena laureato e specializzato in Anestesiologia all'Università di Catania sotto la guida del Prof. Foti, scelsi di venire a lavorare in Toscana e particolarmente ad Arezzo perché avevo avuto assicurazioni di poter essere ben accolto. Di questo ne ebbi conferma soprattutto in ospedale come assistente di Anestesia, nel reparto appena costituito e diretto dal Prof. Enzo Borri. Questa citazione accende fortemente la memoria caricandola di effetti emotivi non solo sul piano umano ma anche e soprattutto sul piano professionale per le conoscenze che ebbi modo di mettere in pratica e migliorare nei vari aspetti tecnologici dell'anestesiologia in crescita ed in continua evoluzione in quei lontani anni '60.

Cerco di rievocarli con la maggiore obiettività possibile come spettatore impegnato per ragioni di lavoro, sgombrando quanto più possibile l'esposizione dalla soggettività emotiva.

Non è frutto di soggettività l'espressione "i mitici anni sessanta", che ho ripreso dalla pubblicazione "Storia della Medicina Aretina" di F. Farnetani ed I. Farnetani distribuita dall'Ordine dei Medici di Arezzo nel dicembre 2010¹, e della quale mi sono entusiasticamente appropriato perché la condivido pienamente in quanto quegli anni mi sono trovato a viverli intensamente. Riconosco di aver acquisito la consapevolezza della straordinarietà del periodo storico avendo preso coscienza del suo valore avendolo considerato un avvio del processo sviluppatosi col passare del tempo in maniera incessante e rilevante ed approdato ai successivi traguardi raggiunti sia in campo organizzativo che tecnologico.

Nella realtà sanitaria aretina l'evento

di grande rilevanza è stato certamente la realizzazione della nuova struttura ospedaliera, attivata nel 1993 dopo quasi tre decenni dalla progettazione avviata proprio in quegli anni '60.

Nella prospettiva della realizzazione della nuova struttura negli anni del mio arrivo il vecchio ospedale S. Maria Sopra i Ponti in via Fonte Veneziana era oggetto di ferventi opere di ristrutturazione che da giovane medico assistente appena assunto nel reparto di Anestesia, seguivo le opere con profonda soddisfazione anche perché il riassetto interessava soprattutto il settore delle sale operatorie nel quale mi sarei trovato impegnato. Nella mia memoria risalta che nella realizzazione della nuova struttura ospedaliera veniva da tutti riposta una grande speranza. Era il 1965. Presi visione del progetto ed anch'io mi entusiasmai a quell'idea. Mi viene in mente il presidente dell'ospedale di allora. Era il dott. Piero Fabiani e mi ricordo quanto fui colpito dalla cordialità con la quale mi accolse e con quanta determinazione mi prospettò l'idea della nuova struttura e la possibilità che essa fosse "realizzabile in pochissimi anni". La struttura era pienamente giustificata nel contesto della logica evoluzione di un ospedale che all'epoca era riconosciuto di alto livello ed era definito "ospedale generale di prima categoria".

L'ospedale era stato classificato di II categoria con decreto prefettizio n.5896 in data 11.05.1939. Successivamente a tale provvedimento ed in particolare nel decennio precedente al 1965 l'ospedale aveva fatto registrare un rilevantissimo incremento di attività nei vari settori. Era stato dotato di n° 624 posti letto e disponeva di tutti i servizi previsti dall'art. 6 lett. a) del R.D. 30.09.1938 n° 1631² concernenti i requisiti degli ospedali di I categoria nonché degli altri servizi comprendenti Centro Trasfu-



VINCENZO CAPRIA

Medico Anestesista Rianimatore
dell'Ospedale di Arezzo
Assistente e poi Aiuto dal 1965 al 1977
Primario dal 1978 al 2003
Responsabile Dipartimento Emergenza
Urgenza dal 1986 al 2003

Per corrispondenza:
vincenzocapria1@tin.it.

sionale Provinciale ed i tre Centri Provinciali per la lotta contro le malattie sociali (tumori, reumatismi e cardiopatie, diabete). Furono quindi avviate le pratiche miranti alla revisione della classifica ed al conseguente passaggio del nosocomio alla I categoria. Al completamento di dette pratiche con il parere favorevole formalmente motivato dal Direttore Sanitario seguì l'approvazione del Medico Provinciale con Decreto n° 818 del 16.04.1965.

I reparti già esistenti nel 1965 erano:

• Direzione Sanitaria
• Chirurgia Generale – Urologia
• Ortopedia Traumatologia
• Ostetricia Ginecologia
• Otorinolaringoiatria
• Oculistica
• Anestesia Rianimazione
• Medicina Generale-Centro reumatismi e Cardiopatie-Centro antidiabetico
• Medicina Malattie Infettive
• Pediatria
• Radiologia
• Analisi Cliniche e Anatomia Patologica – Centro Tumori

Era stato dato un nuovo assetto alla pianta organica del personale sanitario medico con 11 Primari corrispondenti agli undici reparti, 13 Aiuti e 9 Assistenti.

Nella stessa area dell'Ospedale S.Maria Sopra i Ponti era presente una struttura di elevato livello, l'Ospedale Garbasso, a gestione INPS e tramutato in Ente Ospedaliero nel 1970 (Decreto del Presidente della Repubblica 19 febbraio 1970, n. 1107), nella quale vi erano attività specialistiche perfettamente funzionanti riguardanti in particolare la Broncopneumologia, la Broncologia Endoscopica, la Chirurgia Toracica ed il Laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria.

Le due strutture nel loro complesso costituivano una realtà di servizi sanitari fortemente qualificante per la città di Arezzo.

Una particolarità organizzativa che risalta nella mia memoria è quella riguardante la modalità di vigilanza esercitata dal Prof. Salvatore Sansotta, Direttore Sanitario dell'Ospedale S.Maria Sopra i Ponti, consistente nella direttiva da lui impartita ai medici di guardia per cui ogni giorno nel primo pomeriggio a conclusione del turno di lavoro avevano l'obbligo di venirgli a riferire sugli eventi da loro gestiti. La direttiva era talvolta percepita come pesante incombenza a conclusione del turno di guardia ma veniva comunque apprezzata per la possibilità di discutere e decidere su eventuali provvedimenti organizzativi ed operativi da adottare nell'immediato o da programmare.

Ma quello che più mi colpì fu l'evento che si verificò nell'anno del mio arrivo ad Arezzo e che consistette nel

totale riassetto del reparto di Chirurgia Generale. L'ho sempre considerato sorprendente per la tipologia del provvedimento adottato rapportandolo al contesto della normativa esistente in quel tempo ma forse anche se valutato a confronto con le moderne normative. Nel corso del biennio 1964/1965 la Chirurgia Generale era stata sottoposta a verifica riguardo le caratteristiche di efficienza ed efficacia nella conduzione del reparto ed era stato ritenuto necessario ed urgente rinnovarla nel ruolo della responsabilità primaria. Conseguentemente erano stati cautelativamente sospesi dal servizio il Primario Prof. Pazzagli Raffaello e l'Aiuto Prof. Reale Loto. Alla sospensione seguì una vertenza giudiziaria che si concluse diversi anni dopo nel 1978 ed il Prof. Pazzagli fu sollevato da ogni responsabilità o colpa, ottenendo un cospicuo risarcimento in denaro¹.

Nell'atto formale predisposto dal Presidente dell'Ospedale del quale ho avuto cura di prendere visione sono riportate le ragioni della sospensione di cui la parte saliente mi sembra stia nella premessa alla adozione dell'atto che recita testualmente:

- Viste le risultanze degli accertamenti esperiti nel corso del 1964 e nei primi mesi del corrente anno da due ispettori del Ministero della Sanità e della speciale Commissione Ospedaliera di indagine circa il funzionamento del reparto di chirurgia di questo ospedale;
- Visti, inoltre, gli altri documenti a tale riguardo esistenti agli atti;

Considerato che dal complesso degli elementi acquisiti è emersa l'esistenza di gravi carenze e disfunzioni nell'andamento dei servizi di detto reparto, le cui cause sono state individuate nello stato di insanabile disarmonia da tempo determinatasi fra i membri del corpo sanitario del reparto stesso, nel diminuito apporto di alcuni di essi, nelle rilevanti deficienze direzionali ed organizzative, nello scarso senso di collaborazione fra i medici, nel generale rilassamento della disciplina interna, nella inosservanza di turni orari di servizio, ecc.

Ne seguì che al fine di assicurare la funzionalità del reparto in tempi straordinariamente rapidi fu conferito l'incarico di Primario al Prof. Antonio Bayon, in quanto già Primario di Chirurgia Generale presso l'Ospedale di S.Giovanni Valdarno ed in considerazione delle sue referenze professionali e dei suoi titoli accademici (Delibera n.260 del 23/09/1965). Esaminando l'atto di conferimento, secondo me c'è da richiamare l'attenzione sul fatto che in esso furono precorsi i tempi riguardo le norme di legge adottate successivamente delle quali le prime furono la legge 12 febbraio 1968, n. 132³ ed il Decreto del Presidente della Repubblica n°128 del 27.03.1969 art.7 (Attribuzioni dei primari, aiuti, assistenti)⁴. L'anticipazione normativa sta nel fatto che nell'atto di conferimento dell'incarico al Prof. Antonio Bayon fu statuito che alla qualifica di primario competevano oltre i requisiti tecnico-professionali anche le seguenti funzioni:

- vigilare sul buon andamento dei servizi igienici
- esercitare il controllo sull'operosità e disciplina del

personale

- visitare giornalmente i malati
- formulare la diagnosi e cura
- prescrivere il tipo dietetico
- controllare che le prescrizioni date vengano eseguite
- assicurarsi che gli ammalati ammessi alla divisione abbiano necessità di ricovero in ospedale e che la degenza non si protragga oltre il tempo strettamente necessario alla cura
- curare, sotto la propria responsabilità, la regolare tenuta delle cartelle cliniche e dei registri nosologici.

Ne derivava che il giudizio sintetico e riassuntivo annuale sull'opera di un Primario doveva tener conto di diversi elementi comprendenti la valutazione non solo delle qualità morali ed intellettuali e delle doti tecnologiche ma anche delle capacità di gestione e controllo dell'andamento del servizio da lui diretto, del comportamento professionale, operativo e disciplinare del personale in esso operante e della regolarità di applicazione delle prescrizioni da lui impartite.

Nel febbraio 1966 il Prof. Antonio Bayon, a quattro mesi dall'incarico ricevuto, relazionò al Presidente Dott. Piero Fabiani sullo stato del reparto così come risultava dopo il riassetto predisposto in base alle proprie competenze ed alle apposite direttive ricevute e condivise⁵.

Il nuovo assetto riferito nella relazione consisteva in opere di ristrutturazione ambientali, organizzative e funzionali con l'intento di:

- sopprimere i cameroni di degenza che comportavano "il ricovero, senza discriminazione di malati settici e asettici, di malati gravi e non gravi, di operandi e di operati, di necessità in stretto contatto tra loro"
- "suddividere lo spazio a disposizione in varie camere, della capienza massima di otto letti, al fine di dare, nei limiti del possibile, un ambiente più riservato ed accogliente per i degenti e soprattutto per gli operati"
- creare "alcune stanze a due-tre letti, sempre da considerare di corsia comune, da riservare a quegli ammalati più gravi, maggiormente bisognosi di attenzione e di quiete"
- rinnovare i locali per renderli accessibili alle operazioni di pulizia e quindi al rispetto delle norme igieniche
- riassetare il personale infermieristico "rivolgendo particolare cura alla igiene personale ed alla igiene dei vestiti", alla rigorosa asepsi nella assistenza dei malati e soprattutto degli operati, "alla perfetta correttezza nei riguardi dei degenti"
- evitare "insufficienti misure di igiene riguardanti le persone e gli oggetti che venivano a contatto del malato"
- acquisire dati per un esatto inquadramento batteriologico ambientale ed a questo fine "tutto il personale medico ed infermieristico fu studiato sotto questo profilo e furono individuati alcuni portatori di stafilo-

cocco patogeno tra i medici e tra gli infermieri e furono esperite le opportune terapie nei portatori e fatto ricorso ai più vari accorgimenti"

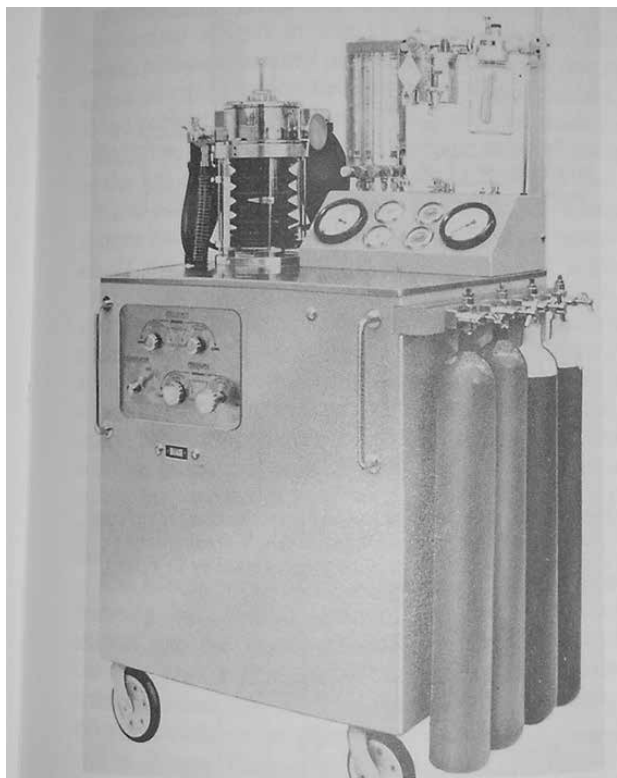
- isolare il reparto operatorio e controllare la movimentazione del personale fra l'ambiente operatorio e l'esterno
- provvedere alla adeguata dotazione di ferri chirurgici ed al controllo della loro pulizia e sterilizzazione
- assicurare "che gli operati fossero adeguatamente assistiti durante il risveglio da personale medico incaricato e che tale assistenza si protraesse ininterrottamente per le prime dodici ore"
- organizzare, "di concerto con gli Anestesisti, un servizio di rianimazione immediata".

Nella relazione ebbe cura di citare i collaboratori sanitari "già esistenti Proff. Bonfigli e Nannicini Pier, Dottori Marchi e Pellicci, quelli aggiunti il Dott. Ottaviani proveniente dalla Clinica Chirurgica di Perugia e quali Assistenti Volontari i Dottori Perfetti, Pagni e Martelli e che periodicamente tra tutti i medici del reparto vengono organizzati dei meeting allo scopo di aggiornamento scientifico".

Riportò inoltre la casistica operatoria dei quattro mesi dal 24/9/65 al 9/11/66. Nella casistica rispetto ai 547 dei nove mesi precedenti risultavano effettuati 411 interventi. Egli tenne a far rilevare la significatività qualitativa delle operazioni che secondo la classificazione di allora erano state 8 di fascia A e numerosissime di fascia B:

n. 26	colecistectomie
n. 7	colecistectomie + coledocotomia e plastica papilla
n. 164	appendicectomie
n. 1	scalenotomia
n. 41	gastrectomie
n. 13	laparatomie esplorative
n. 38	plastiche erniarie
n. 2	splenectomie d'urgenza
n. 5	colon
n. 2	mastectomie radicali
n. 3	tiroidectomie
n. 10	vie urinarie
n. 1	isterectomia
n. 1	toracotomia
n. 97	piccoli interventi

Per quanto riguarda l'Anestesia Rianimazione, sempre in base alla mia personale valutazione come assistente neoassunto, il reparto aveva una dotazione tecnologica avanzata per quegli anni e, pur con il ristretto numero di personale formato da primario un aiuto ed un assistente,



Respiratore con circuito respiratorio autoclavabile.

si riusciva a far fronte al crescente numero di interventi ed all'impegno richiesto dalle innovative tecniche chirurgiche messe in atto. E sempre nella mia personale valutazione c'è anche la constatazione e l'apprezzamento riguardo la dovuta attenzione rivolta a tutelare la buona accoglienza all'ingresso in sala operatoria e la sicurezza dei pazienti. Questa attività veniva svolta in due appositi locali attigui alla sala operatoria e consisteva nella assistenza preoperatoria e postoperatoria con personale infermieristico dedicato e con la supervisione del medico anestesista che disponeva il trasferimento in reparto di degenza dopo stabilizzazione dei parametri vitali.

Negli anni 1965/1966 non esisteva ancora il reparto di Rianimazione. Per gli operati che necessitavano di sorveglianza intensiva era però previsto il ricovero in un locale munito di attrezzature per il sostegno vitale avanzato, con presenza di personale infermieristico e pronta disponibilità durante il giorno del medico di reparto e, al bisogno, del medico anestesista rianimatore. Si faceva fronte alle necessità notturne con la reperibilità cercando di raggiungere l'ospedale nel più breve tempo possibile contando sull'opera degli infermieri dei quali conservo dovuta memoria riguardo la loro disponibilità ad assicurare nel frattempo, con dedizione e competenza, il controllo della criticità delle situazioni. Penso che per le potenzialità organizzative di quegli anni era quanto di meglio si poteva avere. Fu possibile istituire il reparto di Rianimazione con personale di guardia medico ed infermieristico non prima degli anni '70.

Il respiratore Blease con circuito respiratorio autocla-



Il dott. Piero Fabiani.

vabile era la parte importante e più significativa della dotazione tecnologica del reparto di Anestesia Rianimazione.

Per concludere desidero esprimere il personale convincimento che negli eventi descritti ho potuto constatare una spiccata operosità da parte di tutto il personale sia medico che infermieristico e che furono determinanti con la condivisione del Direttore Sanitario gli indirizzi ed i provvedimenti elaborati e fatti adottare da parte del Presidente dell'Ospedale.

Credo che il Dott. Piero Fabiani debba essere inserito a pieno titolo fra i principali protagonisti di quei mitici anni '60.

Egli, alla sua vetusta età, mi ha permesso di andare a porgergli un saluto e mi ha concesso una stupenda immagine fotografica che sono felicissimo di poterla inserire in questa mia rievocazione.

Bibliografia

1. F. Farnetani, J. Farnetani - Storia della Medicina Aretina. I cento anni dell'Ordine dei Medici - Novembre 2010 L.P. Grafiche Arezzo
2. R.D. 30 settembre 1938, n. 1631 - Norme generali per l'ordinamento dei servizi sanitari e del personale sanitario degli ospedali
3. Legge 12 febbraio 1968, n. 132: Enti ospedalieri ed assistenza ospedaliera
4. D.P.R. 27 Marzo 1969 n. 128 - Ordinamento interno dei servizi ospedalieri
5. A. Bayon - Relazione primariale - 10/II/1966

"Psicoeducazione familiare e autismo".

Abstract

L'articolo descrive la metodologia del progetto "Psicoeducazione familiare e autismo" in atto nella provincia di Arezzo ad opera dei servizi di Salute Mentale per l'età evolutiva e per l'età adulta.

I disturbi dello Spettro Autistico sono disturbi del neuro sviluppo e rappresentano una categoria nosologica sempre più spesso diagnosticata in età precoce. Nuovi criteri di diagnosi differenziale permettono di distinguerli da altri disturbi mentali anche in età adulta.

Gli interventi indicati dalla letteratura scientifica comprendono interventi riabilitativi e psicoeducativi diretti sul paziente e interventi psicoeducativi indiretti tesi a modificare positivamente l'ambiente di vita.

Parole chiave:

Disturbi dello spettro Autistico, interventi di psicoeducazione familiare, *home training*, *parent training*, *teacher training*, resilienza familiare.

Il progetto "**Psicoeducazione Familiare e Autismo**", a cura del Gruppo Aziendale per i **Disturbi dello Spettro Autistico**, si colloca nella cornice degli interventi promossi dalla Regione Toscana per migliorare l'appropriatezza delle cure e la qualità nella presa in carico delle persone con Disturbi dello Spettro Autistico. La diagnosi inquadra un'ampia gamma di comportamenti disfunzionali a patogenesi ignota, a danno della comunicazione e della relazione, di gravità variabile, evidenti già nel corso dei primi anni di vita. È attualmente possibile una diagnosi precoce, per la quale sono previsti efficaci interventi di scree-

ning ad opera dei pediatri di libera scelta, e l'implementazione di una serie di iniziative che possono ridurre la sintomatologia ed aumentare la qualità della vita dei soggetti e delle loro famiglie. Oltre ai principi cardine dell'appropriatezza delle cure e della loro sostenibilità, il progetto, finalizzato all'aumento della qualità di vita dei pazienti di ambito autistico e delle loro famiglie, si è ispirato all'utilizzo di metodiche centrate sull'aumento delle capacità di coping dei genitori e degli operatori, ed all'integrazione delle iniziative già intraprese dai professionisti attivi sul territorio con l'intervento di figure professionali con competenze specifiche, che hanno prestato il loro contributo non in un'unica sede ma nei luoghi più disparati (servizi, scuole, abitazioni) propri della comunità delle varie zone distretto interessate, su tutta la Provincia di Arezzo.

Gli interventi promossi hanno riguardato, in particolare, due momenti critici del percorso assistenziale: quello immediatamente successivo alla diagnosi e quello del passaggio dall'adolescenza all'età adulta.

Lo stress percepito dai genitori alla diagnosi è maggiore nei casi di autismo piuttosto che nei genitori di bambini con altre tipologie di ritardo nello sviluppo. Nel momento della diagnosi i genitori sono messi a dura prova: la prima reazione è caratterizzata da una fase di shock, con stordimento, negazione, incredulità (reazioni molto simili a quelle conseguenti a un lutto), seguita da una fase successiva di tipo depressivo (impotenza, disperazione, pessimismo, etc.) a cui può fare seguito un momento in cui l'urgenza riparativa può esporre le famiglie al rischio di ricorso a percorsi terapeutici e riabilitativi incongrui,

STEFANO BERLOFFA*
SILVIA CANTELLI***
MADDALENA PETRILLO**
SABRINA SANTINI****

*Medico Neuropsichiatra Infantile UFSMIA

**Medico Neuropsichiatra Infantile UFSMIA - referente aziendale Autismo Età evolutiva

***Psicologo Progetto Autismo

****Medico Psichiatra UFSMA - referente aziendale Autismo Adulto

Per corrispondenza:

sabrina.santini@uslsudest.toscana.it

inappropriati, o scarsamente sostenibili^{4,9}.

Problematiche specifiche riguardano poi il versante del passaggio di transizione all'età adulta, allorché le dinamiche relazionali cambiano ulteriormente, sotto l'influsso di fattori maturativi individuali e l'emergere di impellenti necessità di promozione di una integrazione sociale, al termine del percorso scolastico.

La letteratura scientifica di questi ultimi trenta anni ha insistito nel sottolineare il ruolo di potenziamento e generalizzazione delle competenze da parte delle famiglie, in percorsi di trattamento che permettano interventi globali, individualizzati, e che sostengano il ruolo attivo della famiglia e lo sviluppo di reti familiari, integrando aspetti sanitari e sociali.

Tali principi sono stati predisposti dal progetto "Psicoeducazione Familiare e Autismo", in coerenza con quanto raccomandato dalle Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità 2011⁸ e dalle Linee di Indirizzo della Regione Toscana sulla Psicoeducazione in Salute Mentale del 2013¹⁴.

Il progetto della nostra azienda sanitaria ha anche una valenza sociale, valenza che nei servizi di salute mentale viene considerata assolutamente integrata alla formulazione di un percorso assistenziale di qualità. Le famiglie con un figlio autistico vivono mediamente una riduzione della rete sociale di supporto, che può al contrario trovare nuovi sviluppi anche grazie alle occasioni di reciproca conoscenza e solidarietà favorite da *parent training* di gruppo e dall'associazionismo.

■ Obiettivi del progetto

Il progetto, previsto per il biennio 2016-2017 dalla nostra azienda sanitaria, prevede i seguenti obiettivi specifici:

- Interventi psicoeducativi precoci sui bambini, mediati dai genitori, per promuovere, nei casi inviati per la diagnosi al Gruppo interdisciplinare aziendale, un tempestivo sostegno dell'intersoggettività
- Interventi di Parent Training nell'infanzia dei figli, per sostenere le capacità di coping nei compiti di cura e ridurre lo stress parentale
- Interventi di PT nell'adolescenza ed età adulta, per sostenere le capacità di coping utili a migliorare il comportamento adattivo dei figli e la loro inclusione sociale.
- Interventi di counseling mirati per insegnanti, per aumentare la conoscenza della specificità delle problematiche, la motivazione educativa, le capacità di coping, nonché diminuire lo stress dei docenti
- Condivisione dei risultati degli interventi di psicoeducazione familiare con gli operatori sociali referenti dei casi
- Interventi di rete con le associazioni familiari

■ Home training

Obiettivo dei primi interventi ("Home Training") è offrire ai piccoli appena diagnosticati un programma che preveda interventi sul bambino attraverso il coinvolgimento dei genitori e il sostegno a sviluppare le competenze educative e comunicative più vantaggiose per un bambino con autismo. Se infatti un bambino può giovare del rapporto con un genitore che coglie e amplia le sue limitate possibilità comunicative è perché l'innato attaccamento al genitore è una potente molla per potenziare la sua attenzione sociale^{5,6}.

Per i genitori il supporto dell'Home Training subito dopo la diagnosi appare di particolare beneficio per reimpostare la vita quotidiana, apprendendo dagli stessi operatori sanitari tutto quanto possono fare per aiutare il proprio bambino con autismo¹⁵.

Accompagnare i genitori significa offrire conoscenze scientifiche utili, ma anche orientare nella navigazione più adeguata sul web, nella più corretta strutturazione dell'ambiente in cui vive il bambino e nell'implementare l'efficacia della relazione. Il programma di accompagnamento consta di sei incontri, tre a casa e tre presso il servizio territoriale di competenza (UFSMIA). Nelle visite a casa vengono osservate e filmate alcune sequenze di gioco tra il bambino e il genitore (e, se ci sono, anche altri familiari) e fornite alcune prime indicazioni per favorire la comunicazione.

Negli incontri al servizio vengono rivisti i filmati, con i genitori, ed eventualmente altri familiari, in modo da poterli commentare insieme per ricavarne nuove strategie educative e comunicative funzionali alle esigenze del bambino.

L'esperienza dei primi dieci mesi di lavoro con le prime sedici famiglie (Tabella 1) è già molto positiva: le interazioni genitore-bambino migliorano visibilmente; i genitori attuano modificazioni ambientali utili a facilitare nel bambino la comprensione del contesto e la comunicazione con il genitore (Tabella 2.)

MESI	BAMBINI
1-24 mesi	3
25-36 mesi	4
37-48 mesi	9
Totale	16

Tabella 1: Età dei bambini

■ Parent Training

L'obiettivo del **lavoro con le famiglie** definito **Parent Training** consiste nella riduzione della condizione di stress genitoriale, aumentando contemporaneamente le modalità di adattamento e le informazioni corrette sul disturbo¹.

Infatti l'incertezza sulla malattia e la carenza di informazioni può portare la famiglia a ripiegarsi sui propri vissuti di impotenza e pessimismo, con modalità di coping centrate sulle emozioni negative che non favori-

Esiti intervento	I genitori hanno imparato ad utilizzare il tempo dedicato al loro bambino in maniera più mirata, attuando le tecniche proposte nelle attività di gioco e di routine	Il regolare utilizzo delle strategie suggerite ha permesso al bambino di aumentare la capacità di comunicazione non verbale, di imitazione e vocalizzazione
	In generale i bambini hanno mostrato maggiori capacità legate all'intersoggettività primaria, contatto oculare e uso dell'indicazione con finalità richiestiva, oltre a alternanza del turno	I genitori hanno iniziato a comprendere maggiormente i bisogni del bambino, cercando un equilibrio tra l'appagamento dei suoi desideri e la proposta di variazioni funzionali allo sviluppo delle sue abilità

Tabella 2: *Esiti intervento Home Training.*

scono l'adattamento.

Il basso profilo adattivo delle famiglie sembra riverberarsi sul basso profilo adattivo dei figli autistici, attraverso un minore investimento sulle autonomie e sulla partecipazione sociale².

Non ultimo, la frequente presenza nell'autismo di irrequietezza ed instabilità comportamentale rappresenta un fattore di stress che può crescere nel tempo e di cui occorre tenere presenti le possibilità di prevenzione. Un profilo sensoriale e un assessment funzionale dettagliati e precoci possono aiutare i genitori a contenere la frequenza e l'intensità dei comportamenti esternalizzanti (iperattività motoria, stereotipie) fin da epoche precoci. Contribuisce alla riduzione di tali comportamenti problematici anche l'intervento indiretto del Parent Training, effettuato in gruppo o per una singola famiglia, che accompagna i genitori a comprendere e fronteggiare i comportamenti disfunzionali nel quotidiano. Richiedendo infatti l'autismo una progettazione di interventi e di contesti che riguarda, in modi e caratteristiche diverse, l'intero ciclo di vita, nella transizione verso l'età adulta e nell'età adulta deve proseguire il lavoro di promozione della qualità di vita della persona e della sua famiglia, già intrapreso nell'infanzia e nell'adolescenza; la continuità e la qualità del percorso terapeutico devono essere garantite attraverso il coinvolgimento dei genitori in tutto il percorso^{3,12}.

Già alla fine degli anni Sessanta del secolo scorso inizia ad apparire, soprattutto nella letteratura americana, un'attenzione particolare per un metodo d'intervento finalizzato all'incremento delle abilità genitoriali nel gestire i comportamenti disfunzionali dei loro figli¹⁰.

Negli anni Novanta, Novak, sulla scia della corrente sistemico-relazionale, sottolineò l'imprescindibile necessità, all'interno degli incontri di parent training, di rimarcare l'importanza di tenere conto della rete sociale allargata in cui la famiglia si trova inserita¹³.

Da queste riflessioni è nato il programma di Parent Training di Cristina Menazza, Barbara Bacci e Claudio Vio, da cui abbiamo preso spunto nella nostra Azienda¹¹.

In questo modo, oltre agli aspetti psicoeducativi ed alle tecniche di intervento, di cui comunque non si sminuisce l'importante ruolo, viene dato ampio spazio al sostegno

psicologico con l'intento di promuovere la condivisione emotiva, sviluppare nuove e più adattive abilità di coping familiare, contribuire alla costruzione di una "famiglia resiliente".

Uno degli obiettivi è arrivare ad accettare la disabilità, attivando le risorse familiari. Insieme il gruppo cerca di ridare un senso a una storia interrotta con il fine ultimo di comprendere quali sono le azioni che permettono di acquisire gli strumenti e le capacità per affrontare gli eventi avversi. Un altro fondamentale punto di forza dell'intervento di gruppo con i genitori è costituito dalla possibilità di conoscere persone con cui costruire attivamente associazioni o gruppi informali di supporto ad altre famiglie ampliando il sostegno sociale.

Oltre ai programmi di gruppo è stato possibile effettuare Parent Training Singola Famiglia con obiettivi specifici basandosi sia sulla valutazione delle capacità adattive con scala Vineland che sulle problematiche emerse nel corso del PT; in particolare in una famiglia si è lavorato con obiettivo specifico nell'area della comunicazione (Comunicazione Aumentativa Alternativa – CAA) tramite l'ausilio dei PCS (Picture Card Sistem) e in quattro famiglie con obiettivo specifico nell'area relazionale e di autonomia con un training sulla desensibilizzazione di un comportamento problema.

Infine, particolare attenzione è stata rivolta al processo che permette il crearsi di un nuovo equilibrio tra ruolo, relazioni, impegni, e che favorisce quindi uno sviluppo possibile del ciclo di vita familiare: la "Resilienza". Il termine, considerato come la capacità di un materiale di sopportare violenti sforzi senza rompersi, in ambito familiare è oggi utilizzato per indicare proprio le abilità di fronteggiamento (coping) che il sistema famiglia utilizza in situazioni di distress: "far fronte, resistere, costruire, integrare, riuscire a recuperare energie necessarie a riorganizzare la propria vita dopo aver subito un trauma o in situazioni difficili", trasformando un'esperienza negativa in apprendimento".

Coerentemente con gli obiettivi del progetto, gli interventi di Parent Training attuati dalla nostra azienda sanitaria si sono pertanto focalizzati, oltre che sulla promozione dell'inclusione sociale, anche sulla riduzione dello stress parentale. Gli interventi fino ad ora realiz-

zati hanno avuto luogo tra gennaio e novembre 2016 e sono stati rivolti sia a famiglie singole (che non avevano la possibilità di partecipare a training di gruppo) che a gruppi di genitori, come risulta dalla tabella 3.

PARENT TRAINING	N° FAMIGLIE COINVOLTE
PT Famiglia singola	12
PT di gruppo	27
Totale	39

Tabella 3: *Intervento Parent Training.*

■ Teacher Training

Le azioni previste dal progetto includono inoltre interventi di "Teacher Training", in considerazione della vicinanza fattiva e progettuale dei docenti alle famiglie e ai servizi socio sanitari. Anche per gli insegnanti, come per i genitori, la mancanza di interazione sociale dei pazienti autistici e la gestione delle loro problematiche comportamentali richiedono forti e continuative capacità di coping, che non si improvvisano e che vanno sostenute nel tempo, data la variabilità dei quadri clinici, sia tra i diversi alunni che presentano il disturbo, sia nello stesso alunno nelle fasi della crescita⁷.

In Italia, dall'emanazione della L. 118 e poi della L. 104/92 la scuola pubblica ha accolto le varie forme di disabilità infantile, continuando a trovare però molte difficoltà nella pianificazione educativa necessaria ai bambini autistici. Queste difficoltà sono da ricondursi a problemi diversi (gravità comportamentale, scarsa preparazione in materia da parte di alcuni insegnanti, conflittualità scuola-famiglia...) accomunati dalla ricaduta negativa sul percorso assistenziale, che invece trova nell'inclusione scolastica un enorme punto di forza. Gli interventi di counseling e monitoraggio per gli insegnanti sono stati complessivamente 23 e, ad integrazione degli interventi di counselling e monitoraggio dei piani educativi individualizzati già attivi nelle varie zone, si sono contraddistinti come interventi di trasposizione delle valutazioni sanitarie in concrete indicazioni operative per la didattica. L'azione di Teacher Training è stata proposta in situazioni di prima diagnosi o per affrontare specifici comportamenti-problema a scuola. Essa appare infine anche come un'azione "community based", nel senso che rinforza e sostiene attraverso il miglioramento dell'inclusione scolastica, la più generale inclusione sociale dei bambini e adolescenti.

■ Conclusioni

Tutti gli interventi attuati attraverso il progetto "Psicoeducazione Familiare e Autismo" hanno cercato di rispondere alla necessità di supporto delle famiglie attivando percorsi che interessino l'intero arco evolutivo e coinvolgendo i principali caregivers naturali, inclusi gli insegnanti. I professionisti si sono proposti come mediatori culturali, con la finalità di migliorare la qualità di vita

dei pazienti con autismo e di contribuire alla loro futura partecipazione sociale come membri effettivi della comunità.

Coerentemente a quanto sopra descritto i risultati finora ottenuti mostrano che l'attività di supporto alle famiglie fornita insieme agli interventi diretti sui bambini, adolescenti ed adulti, ha consentito ai genitori di apprendere strategie quotidiane per aiutare il proprio figlio con autismo ad essere coinvolto in modalità di comunicazione e relazione più funzionali, consentendogli di potenziare le abilità emergenti, apprenderne di nuove e ridurre i comportamenti problematici.

Come sottolineato in apertura di questo contributo, con il progetto "Psicoeducazione Familiare ed Autismo" si è voluto dare vita ad un'azione di decentramento delle risorse a livello distrettuale e alla possibilità di organizzare nella comunità risposte di alto valore specialistico centrate sulle problematiche tipiche dell'autismo.

Bibliografia

1. Benedetto L. (2005), Il parent training: counseling e formazione per genitori, Roma, Carocci autonomie personali: guida per educatori, insegnanti e genitori." Erickson: Trento
2. Caretto f., Dibbista G. e Scalese B, (2012) "Autismo e autonomie personali: guida per educatori, insegnanti e genitori" Erickson : Trento.
3. Cottini L. (2010) "L'autismo non è solo infantile: cosa succede quando l'età avanza" in Autismo e Disturbi dello Sviluppo, 8, 1, 65-99
4. Estes, A., Munson, J., Dawson, G., Koehler, E., Zhou, X. & Abbott, R. (2009). "Parenting stress and psychological functioning among mothers of preschool children with autism and developmental delay." Autism, 13 (4), 375-387.
5. Green J, Charman T et al. "Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial" Lancet 2010 Jun 19; 375(9732): 2152-2160.
6. Kasari C, Gulsrud A, Paparella T, Hellemann G, Berry K "Randomized comparative efficacy study of parent-mediated intervention for toddlers with autism" J Consult Clin Psychol. 2015 Jun; 83(3): 554-563.
7. Ianes D. (2004) "Un approccio per l'intero ciclo di vita nell'educazione e nel trattamento di persone con autismo" in Cohen D.J. & Volkmar F.R. (a cura di) in Autismo e Disturbi Generalizzati dello Sviluppo - Volume II Vannini: Gussago (BS)
8. Istituto Superiore di Sanità (2011) Linea guida 21 "Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti" Aggiornamento: aprile 2016
9. Lyons, A. M., Leon, S.C., Phelps, C.E. & Dunleavy, A. M. (2010). "The impact of child symptom severity on stress among parents of children with ASD: the moderating role of coping styles." Journal of Child and Family Studies, 19, 516-524.
10. Larcán R., Oliva P. e Sorrenti L. (2007), Interventi psicologici sulla famiglia, Padova, Piccin-Nuova Libreria.
11. Menazza C, Bacci B, Vio C, (2010) Parent Training nell'autismo - programma per la formazione e il supporto dei genitori Trento, Erickson
12. Morgan H. (2003) "Adulti con autismo: bisogni, interventi, servizi." Erickson: Trento
13. Novak G (1999), Psicologia dello sviluppo, Milano, McGraw-Hill
14. Regione Toscana -Linee di indirizzo metodologiche regionali sulla psicoeducazione orientata al "recovery" in salute mentale»2013
15. Rogers S, Dawson G, Vismara LA (2015), "Un intervento precoce per il tuo bambino con autismo", Hogrefe.

Test, procedure, terapie a rischio di inappropriatezza: cosa ne pensano gli operatori sanitari? Il problema, le cause e le soluzioni.

Risultati di un questionario rivolto al personale sanitario ospedaliero della ex ASL 8 e ai medici di medicina generale.

Abstract

L'iniziativa "Choosing Wisely", la cui traduzione puntuale sarebbe "scegliere saggiamente", è stata lanciata nel 2012 dalla fondazione statunitense American Board of Internal Medicine (ABIM) con l'obiettivo di ridurre l'uso eccessivo di test, procedure e terapie a rischio di inappropriatezza, a favore di scelte cliniche intelligenti ed efficaci. Parallelamente in Italia Slow Medicine, lancia l'iniziativa "Fare di più non significa fare meglio". La ex ASL 8, aderendo a tali progetti, nel 2014 ha istituito un gruppo di lavoro per promuovere localmente l'iniziativa Choosing Wisely/Slow Medicine.

Tra varie iniziative è stato realizzato anche un questionario conoscitivo indirizzato agli operatori sanitari volto ad indagare cosa pensano questi relativamente alle procedure e/o test inappropriati nel sistema sanitario, sulle cause del problema e le eventuali soluzioni. Lo studio è stato effettuato nel periodo maggio-luglio 2016 mediante un modulo online inviato a tutto il personale sanitario ospedaliero della ex ASL 8 e ai MMG. I risultati del questionario vengono presentati in questo articolo.

Parole chiave:

appropriatezza, Choosing Wisely, Slow Medicine, questionario.

■ Introduzione

Nonostante sia universalmente riconosciuto che la medicina debba basarsi su prove scientifiche di efficacia e sicurezza, si è evidenziato nel tempo, che molti

esami e trattamenti largamente diffusi nella pratica medica non sono utili per i pazienti, anzi rischiano di essere dannosi.

L'iniziativa "Choosing Wisely", la cui traduzione puntuale sarebbe "scegliere saggiamente", è stata lanciata nel 2012 dalla fondazione statunitense American Board of Internal Medicine (ABIM) ed ha l'obiettivo di ridurre l'uso eccessivo di test e procedure a favore di scelte cliniche intelligenti ed efficaci^{1,2}.

Più di sessanta società professionali scientifiche americane hanno aderito all'iniziativa, individuando, come richiesto loro, elenchi di pratiche comuni che dovrebbero essere messe in discussione da operatori sanitari e pazienti³⁻⁸. Alla ricerca dell'appropriatezza, dunque, si vuol far incontrare medici, pazienti ed eventuali altri portatori di interesse (stakeholders), affinché possano pensare e discutere su test medici e procedure non necessari e talora sicuramente rischiosi.

In Italia la società scientifica Slow Medicine, nata nel 2010, aderendo all'iniziativa Choosing Wisely ha lanciato nel Dicembre 2012 il progetto "Fare di più non significa fare meglio"⁹.

L'Azienda USL8, concorde a tale progetto, ha promosso nel 2014 un' iniziativa per valutare l'applicabilità delle raccomandazioni: i professionisti delle varie discipline sono stati chiamati a commentare la lista Choosing Wisely concernente, la propria area di competenza, individuare cinque pratiche a rischio d'inappropriatezza per ogni Unità Operativa, poi ridotte a 5 pratiche per Dipartimento, valutarne e promuovere

**GIOVANNI FALSINI
LIA PATRUSSI**

per il gruppo di lavoro della ASL 8
Choosing Wisely*

Per corrispondenza:
giovanni.falsini@uslsudest.toscana.it
lia.patrucci@uslsudest.toscana.it

(*) Gruppo di Lavoro Asl 8 Choosing Wisely da Delibera DG 242 del 13/5/15:
D'Elia Francesco (Direttore Sez. Diagnostica Pesante), Falsini Giovanni (Dirigente Medico Cardiologia Arezzo), Felici Mario (Direttore U.O. Medicina Interna e Geriatria Arezzo), La Placa Gabriele (Direttore U.O. Medicina e Chirurgia Accettazione Urgenza Valtiberina), Marrocolo Francesca (Dirigente Medico Oncologo Sumai), Martini Marco (Direttore U.O. Pediatria Arezzo), Migliacci Rino (Resp. le Area Funzionale di Medicina Generale), Occhini Ubaldo (Direttore U.O.S. Ematologia), Parca Gino (Direttore U.O. Medicina Interna Arezzo), Patrucci Lia (Dirigente Medico Anestesia e Rianimazione), Sestini Cinzia (Responsabile Rischio Clinico, Gestione del Contenzioso), Romizi Roberto (Medico di Medicina Generale), Triggiano Luigi (Medico di Medicina Generale).

l'attuazione. Il progetto è stato ufficializzato con delibera della ASL 8 n. 248 del 13/5/2015 che elenca le 5 pratiche dipartimentali individuate, le motivazioni ed identifica, ove possibile, gli indicatori per monitorare l'efficacia nel tempo di tale iniziativa.

Nell'ambito delle azioni intraprese per tale progetto, il gruppo di lavoro aziendale Choosing Wisely/Slow medicine ha realizzato un questionario conoscitivo indirizzato agli operatori sanitari volto ad indagare cosa pensano questi relativamente alle procedure e/o test inappropriati nel sistema sanitario, sulle cause del problema e le eventuali soluzioni. Il questionario è ispirato da uno analogo¹⁰ realizzato negli USA dalla Associazione dei Medici di Medicina Interna (ABIM) rivolto ad un campione rappresentativo di 600 medici, mentre la nostra indagine è estesa a tutte le professioni sanitarie della ex ASL 8.

Lo studio è stato effettuato nel periodo maggio-luglio 2015 mediante un modulo online realizzato con formati di google-drive inviato mediante email a tutto il personale sanitario della ASL 8 (n. 650 medici, 2500 infermieri/altre figure professionali sanitarie). Il questionario è diviso in una parte per medici che hanno un ruolo attivo nella prescrizione di test e/o esami ai pazienti ed in una parte per infermieri ed altre figure professionali, che pur non avendo ruolo nella fase prescrittiva degli esami, si trovano in prima persona spesso a doverli effettuare per cui abbiamo ritenuto esplorare anche il loro punto di vista.

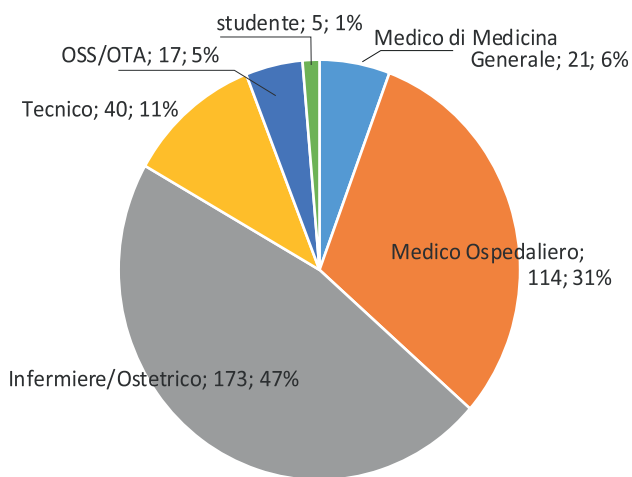
■ Risultati

Al questionario hanno risposto 377 sanitari, 135 medici, di cui 114 ospedalieri e 21 medici di medicina generale, 173 infermieri/ostetrici, 17 ausiliari e 40 tecnici (figura 1).

370 (98,1%) hanno completato il questionario, 7 (1,8%) sanitari hanno risposto di non volere effettuare il questionario.

Figura 1

Qual'è il tuo profilo professionale?



La provenienza dei sanitari è indicata nella figura 2, il sesso e l'età dei partecipanti è riportata nella figura 3.

La figura 4 mostra la distribuzione dei partecipanti al questionario per dipartimenti:

Le risposte vengono divise per medici, infermieri ed altre figure professionali.

Figura 2

Zona di lavoro

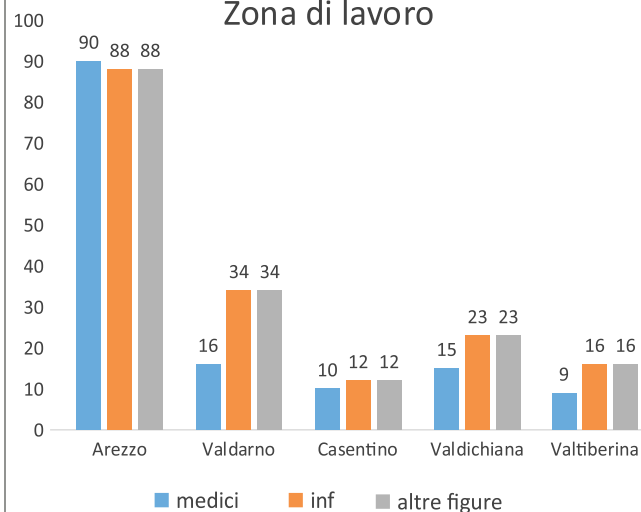


Figura 3a

Sesso (partecipanti al questionario)

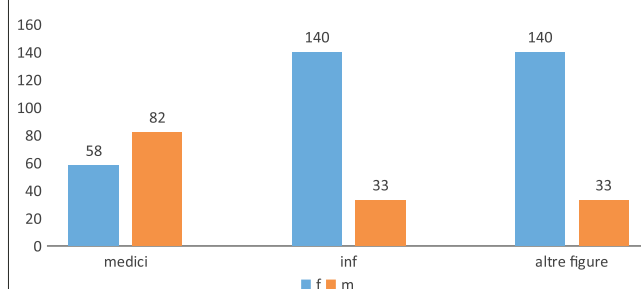


Figura 3b

Età (partecipanti al questionario)

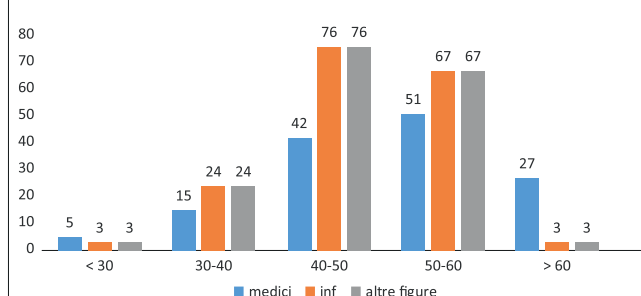
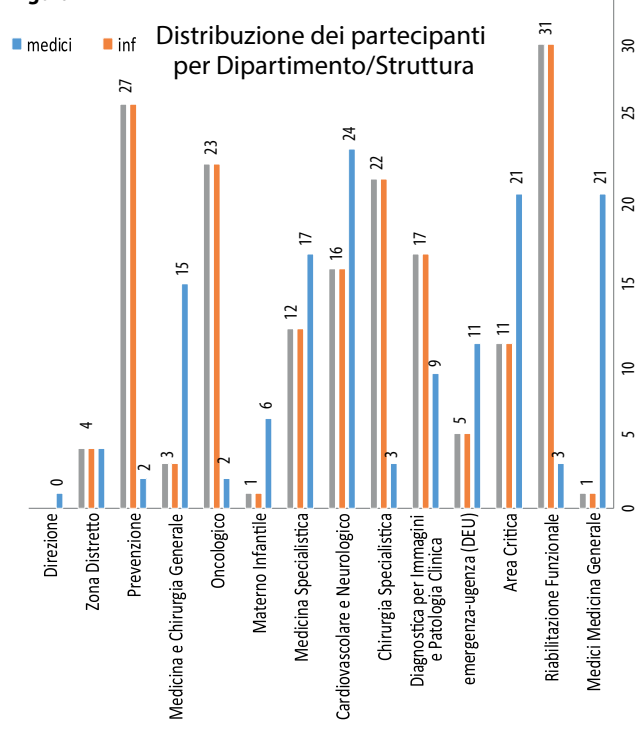


Figura 4



Parte prima: Cosa pensano i medici

1) La percezione del problema dei test/procedure inappropriate:

I medici intervistati pensano nel 60% dei casi che i test/procedure inappropriate costituiscono un serio problema nel sistema sanitario nazionale (figura 5).

La percezione dell'entità del problema è maggiore nei medici ospedalieri di cui il 61% ha risposto che si tratta di un problema serio rispetto al 48% dei medici di medicina generale intervistati.

Il 58% dei medici ricevono almeno una richiesta di esami inappropriate alla settimana da parte dei pazienti; l'11 % ricevono tali richieste ogni giorno mentre il 25% ricevono tale richiesta raramente (Figura 6).

I medici di medicina generale ricevono più richieste di effettuare esami inappropriate alla settimana rispetto ai medici ospedalieri (81% vs 56%).

Quando il medico non prescrive al paziente l'esame richiesto perché ritenuto non appropriato il paziente generalmente accetta l'indicazione del medico; nel 24% dei casi il paziente non concorda o concorda raramente con il punto di vista del medico (figura 7). I pazienti concordano con i medici ospedalieri nel 47% e con i medici di base nel 41% dei casi.

Nel caso che il paziente sia molto insistente con il medico per la prescrizione di un esame non appropriato, la decisione definitiva del medico viene generalmente personalizzata al caso specifico (69%), solo il 18% dei medici rifiuta sempre di prescrivere il test e il 13% dei medici prescrive il test pur informando nel 12% dei casi il paziente della inappropriatezza del test (figura 8).

Il 38% dei medici di medicina generale prescrive comunque il test al paziente rispetto al 9% dei medici ospedalieri. Dal 13 al 69% dei medici può prescrivere il test in caso di particolare insistenza del paziente.

Figura 5

Cosa pensi a proposito dei esami/trattamenti inappropriate, nel sistema sanitario nazionale?

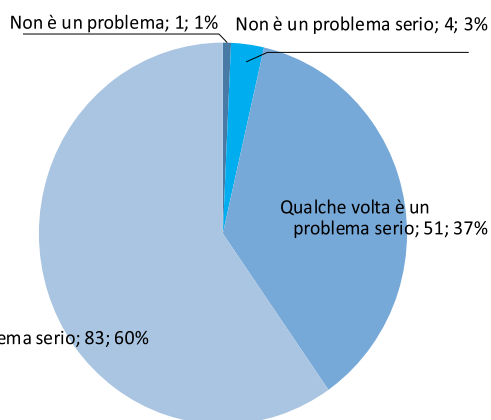
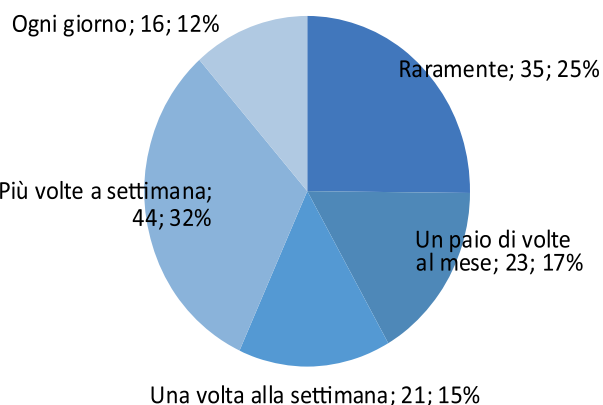


Figura 6

Nella tua pratica, quanto spesso un paziente ti richiede un esame/trattamento che tu ritieni inappropriate?



2) Le cause

Le motivazioni che spingono i medici a prescrivere comunque test inappropriate ai pazienti principalmente dipendono da insicurezza del medico (39%) o dal timore di malpractice (21%), il 12% perché non ha tempo sufficiente da dedicare alla convinzione del paziente su quel determinato test (figura 9). Non ci sono differenze significative relativamente a questa domanda tra medici di medicina generale e medici ospedalieri.

I medici si sentono tranquilli (68%) nello spiegare al paziente le motivazioni per cui questo debba evitare il test/trattamento inappropriate (figura 10).

I medici parlano sempre nel 75% dei casi con il paziente del motivo per cui il test non sia appropriato, solo poche volte (5%) non parlano di questo (figura 11). In genere

Figura 7

Nella tua pratica, quanto spesso un paziente concorda di evitare un esame/trattamento che tu ritieni inappropriato?

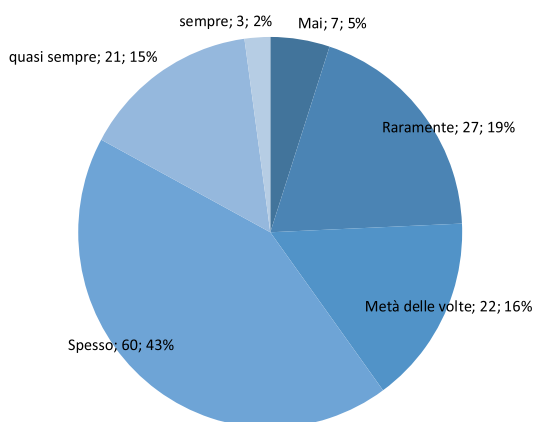


Figura 10

Ti senti tranquillo quando spieghi ad un paziente il motivo per cui debba evitare un esame/trattamento?

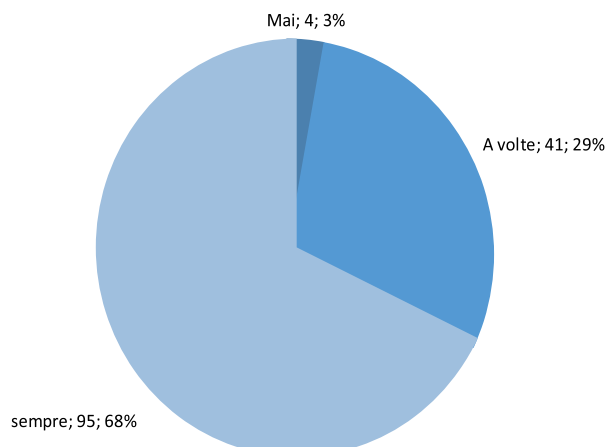


Figura 8

Diciamo che un paziente sia venuto da te convinto di avere bisogno di un esame/trattamento specifico. Tu sai che questo è inappropriato, ma il paziente è molto insistente. Cosa fai?

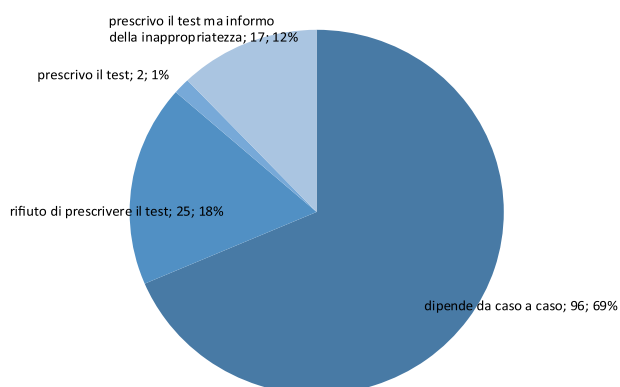


Figura 11

Quando un paziente ti chiede un esame/trattamento non necessaria, quanto spesso parli con lui del motivo per cui non debba effettuarlo?

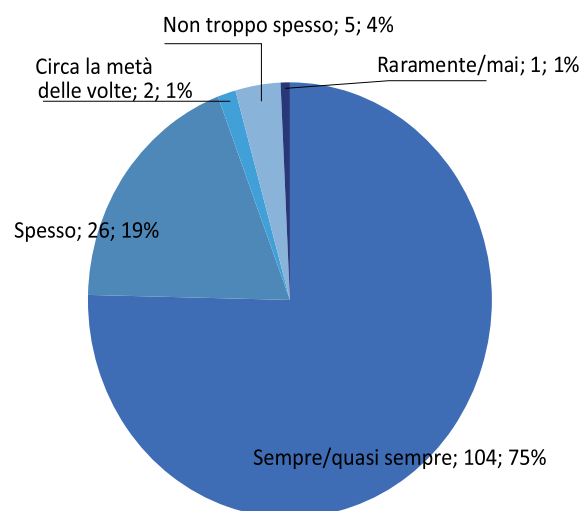


Figura 9

Nella tua pratica, per quale ipotetico motivo tu potresti richiedere un esame/trattamento non necessario?

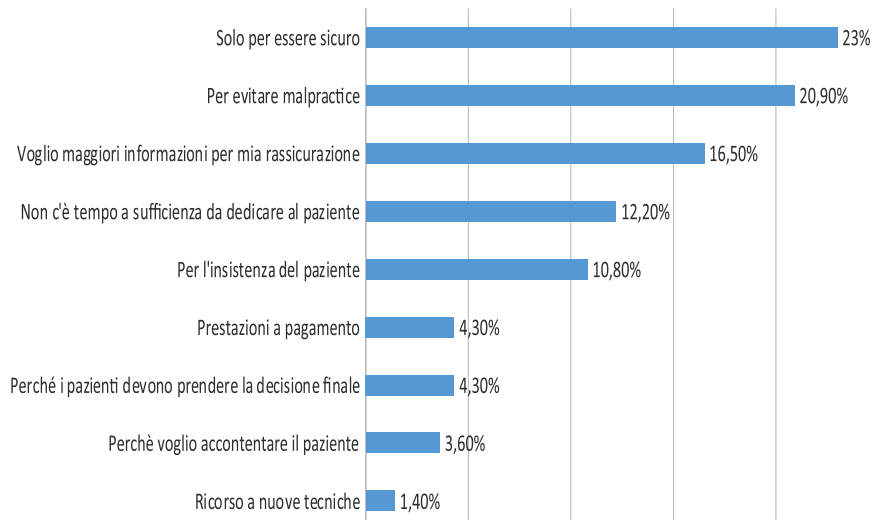


Figura 12

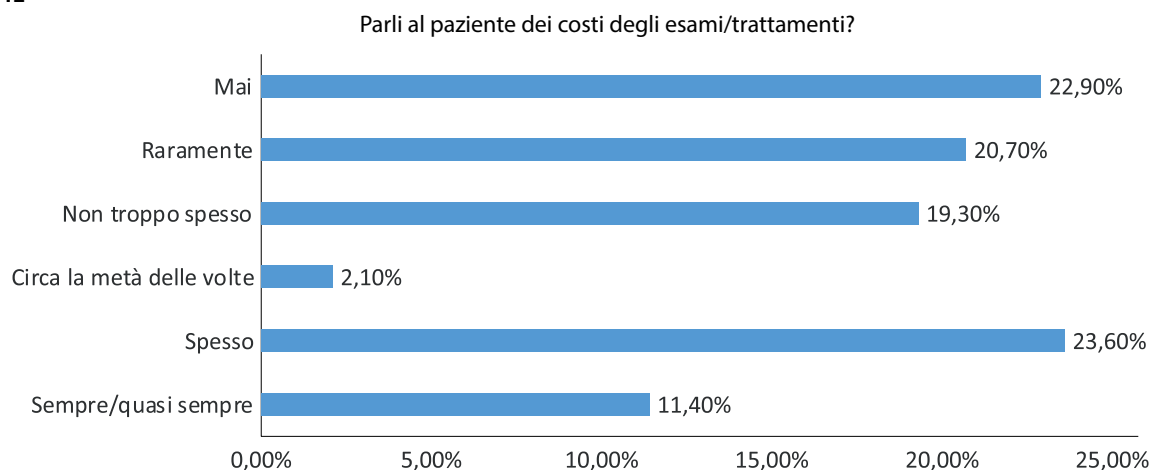
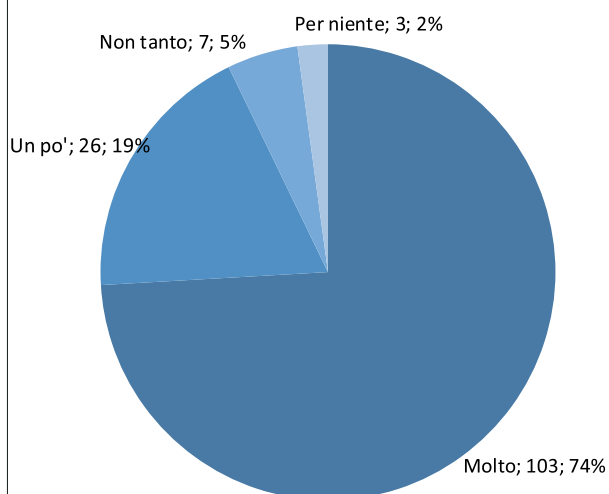


Figura 13

Ti preoccupi che il paziente si senta comunque sicuro non avendo effettuato esami/trattamenti inappropriati?



i medici ospedalieri parlano più di questo con i pazienti (70%) rispetto ai medici di base (52%).

Interessante notare che seppure i pazienti parlino spesso dei motivi per cui debbano evitare l'esame, questa discussione non verte nel 63% sui costi dei trattamenti giudicati inappropriati (figura 12). I medici ospedalieri si preoccupano meno di parlare dei costi degli esami con i pazienti rispetto ai medici di medicina generale (33% vs 48%).

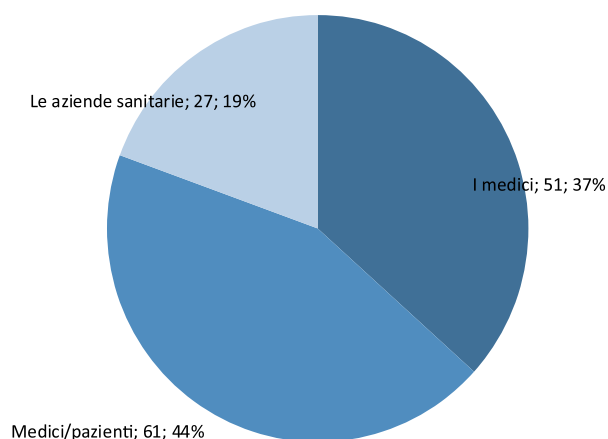
3) Le soluzioni

I sanitari sentono la responsabilità della sicurezza dei pazienti non sottoposti alle procedure ritenute inappropriate

La maggior parte dei medici (73%) si preoccupa che il paziente si senta comunque sicuro pure se non effettua il test/trattamento (figura 13).

Figura 14

Chi pensi sia nella posizione migliore per affrontare il problema degli esami/trattamenti inappropriati?



La maggior parte dei medici considera di essere nella posizione migliore per risolvere il problema (figura 14) anche con la collaborazione dei pazienti che da soli non sono nella condizione di risolvere il problema, solo il 19% ritiene che spetti alle aziende sanitarie affrontare il problema e nessuno considera il ruolo di terze parti (industrie farmaceutiche, assicurazioni, avvocati).

I medici ritengono nel 34% che avere più tempo disponibile per discutere con i pazienti le varie alternative possa ridurre il ricorso a procedure inappropriate; il 32% ritiene che sia utile avere a disposizione specifiche raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche realizzate con un linguaggio facilmente comprensibile (figura 15). Non ci sono differenze significative su questa risposta tra i medici di medicina generale e i medici ospedalieri.

Figura 15

Chi pensi sia nella posizione migliore per affrontare il problema degli esami/trattamenti inappropriati ?

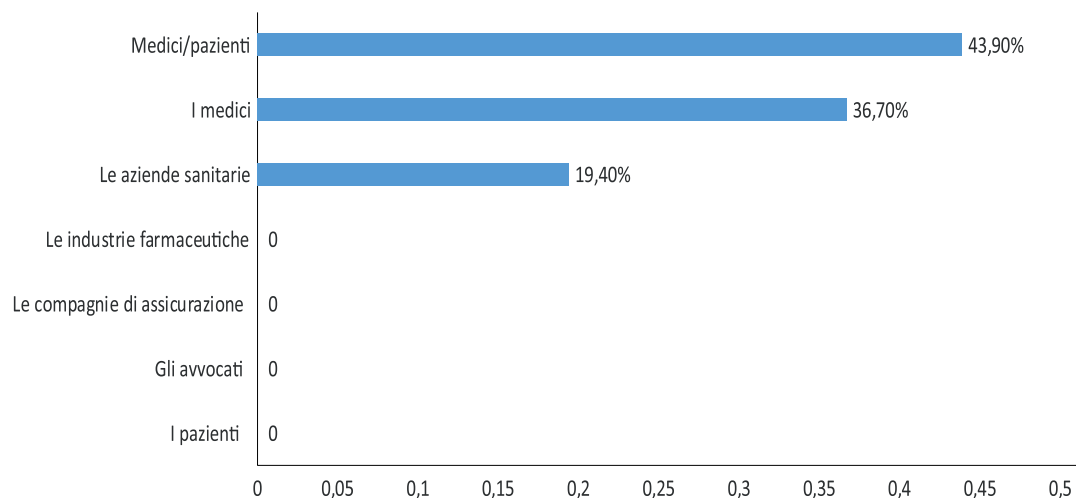


Figura 16

Secondo te l'appropriatezza di test e procedure durante le varie fasi dell'assistenza al paziente:

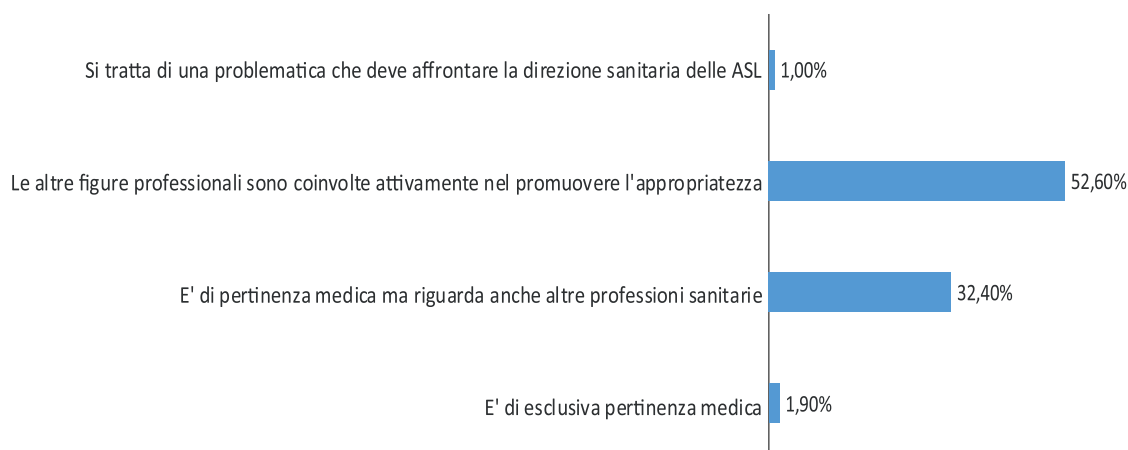
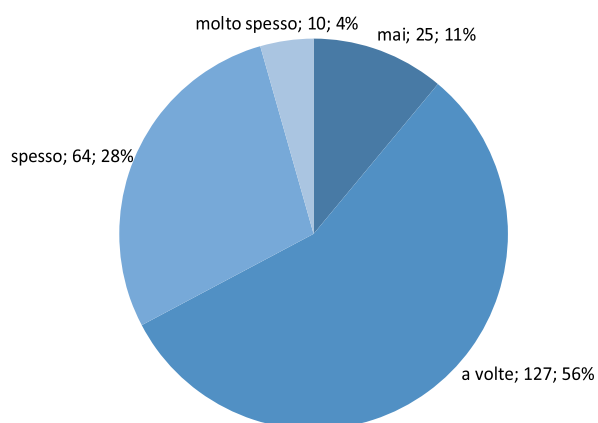


Figura 17

Nella tua pratica professionale quanto spesso ti capita di dover effettuare esami/trattamenti a tuo parere inappropriati?



• Parte seconda: Questionario Per infermieri/ostetrici e altre figure professionali (213)

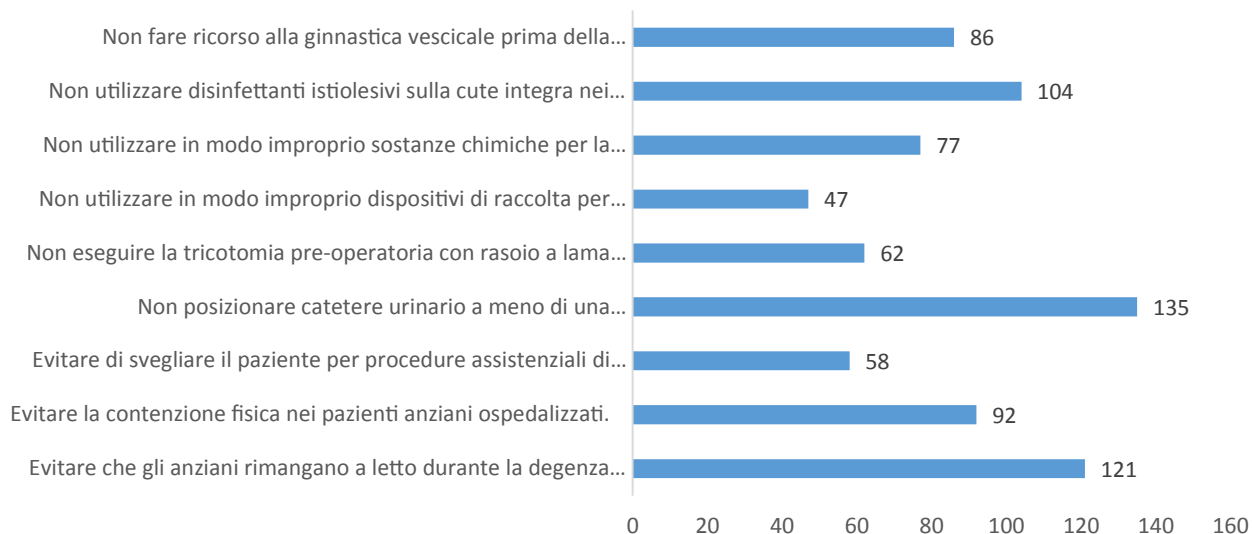
Gli infermieri/ostetrici (173) e le altre figure sanitarie (17 ausiliari, 40 tecnici) ritengono di essere coinvolti direttamente nel problema dell'accuratezza diagnostica e prescrittiva (figura 16).

Nella pratica quotidiana agli infermieri e le altre figure sanitarie non capita mai nell'11% degli intervistati, capita molto spesso nel 4%, spesso nel 28% e occasionalmente nel 56% (figura 17) di dovere effettuare un test/esame giudicato inappropriato.

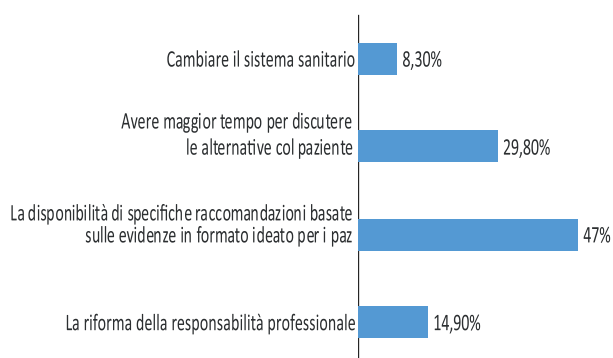
Tra le procedure ritenute inappropriate dalle società scientifiche, gli infermieri considerano principalmente il posizionamento routinario del catetere urinario a meno di una indicazione specifica, l'allettamento prolungato degli anziani durante la degenza in ospedale, l'uso di

Figura 18

Fig. 18 La Società americana di nursing e la Federazione Nazionale Collegi IPASVI nell'ambito della Choosing Wisely, segnalano di diverse procedure, quali di queste per te sono più rilevanti?


Figura 19

Cosa pensi possa ridurre il ricorso a esami/trattamenti inappropriati?



disinfettanti lesivi sulla cute integra degli anziani allettati. (figura 18).

Come soluzioni gli infermieri e le altre figure professionali pensano soprattutto che servano specifiche raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche (47%) per contenere il problema degli esami inappropriati. A questa stessa domanda i medici ritengono prioritario l'avere più tempo a disposizione da dedicare ai pazienti.

4. Le iniziative

I medici nel 72% dei casi conoscono l'iniziativa Choosing Wisely, rispetto al 42% degli infermieri e al 40% di altre figure professionali (fig 20).

Andando a vedere la partecipazione ad iniziative relative al progetto Choosing Wisely ci rendiamo conto che la presenza non è stata ottimale: del 49% per i medici, del 30% per gli infermieri e del 22% per le altre figure professionali.

■ Conclusioni

I medici intervistati riconoscono chiaramente il problema degli esami/procedure/terapie inappropriati e ritengono di essere nella posizione ideale per affrontare il problema.

L'indagine indica che i medici non attribuiscono la responsabilità degli esami inappropriati ai pazienti, la principale causa del problema sembra essere il timore che i medici hanno di essere coinvolti in questioni di malpractice e dalla necessità di assicurare se stessi. Soluzioni per risolvere il problema sono considerati la

Figura 20

Hai sentito parlare di iniziative di choosing wisely

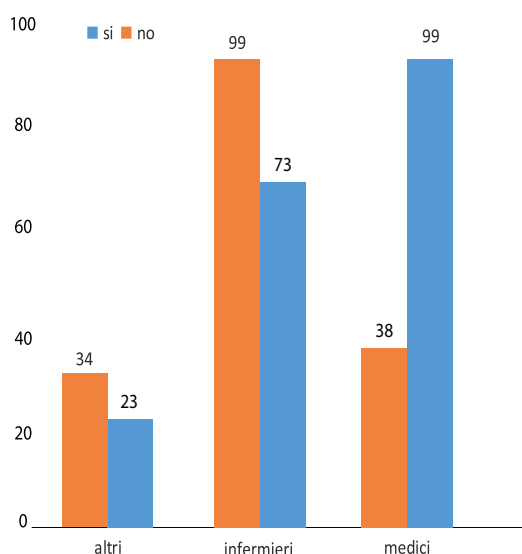
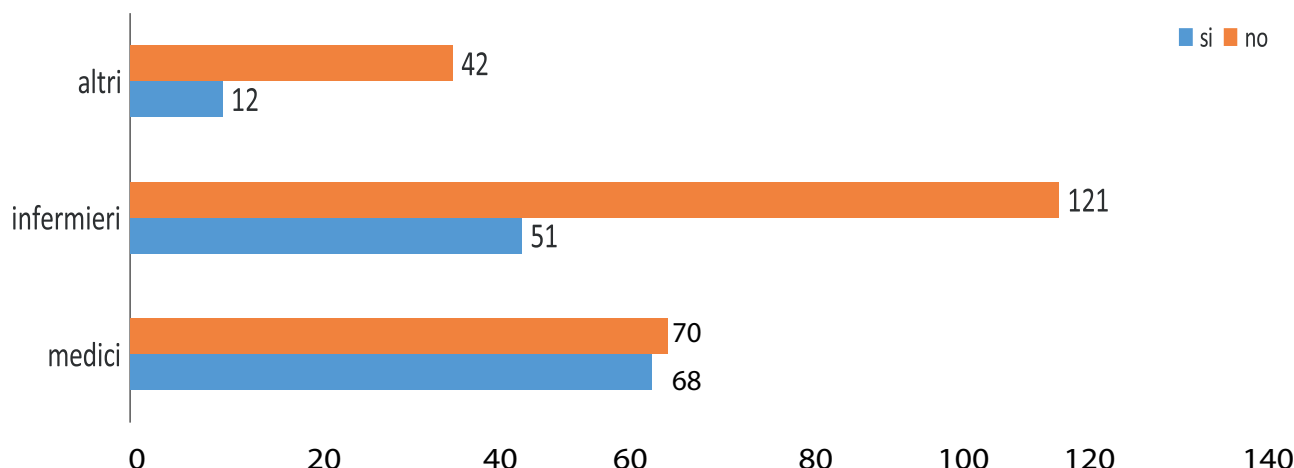


Figura 21

Hai partecipato ad eventi formativi sulla choosing wisely nella tua struttura?

■ si ■ no



necessità di avere più tempo a disposizione per spiegare ai pazienti le alternative possibili e quello di avere specifiche raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche su esami/test/procedure a rischio di inappropriately, per discuterne con il paziente; questa è anche la prima soluzione proposta da infermieri ed altre figure sanitarie e potrebbe rappresentare la via maestra da percorrere con le iniziative di Choosing Wisely.

La partecipazione alle iniziative aziendali sulla Choosing Wisely è risultata bassa per tutte le figure professionali coinvolte.

■ Discussione

I nostri risultati sono stati raccolti con un questionario diffuso al personale sanitario della ex ASL 8 mediante intranet e ai medici di medicina generale mediante email e pertanto non sono confrontabili metodologicamente con quelli del questionario condotto negli USA su un campione di soli medici, mediante indagine telefonica. La numerosità delle risposte al nostro questionario è stata rilevante ma i risultati, considerando la modalità di raccolta, non possono essere estesa a tutta la popolazione dei sanitari della ex ASL8. Con tali importanti limitazioni si può comunque affermare che complessivamente le risposte confrontabili, quelle del questionario per medici, sono assolutamente in linea con il questionario della ABIM e ugualmente le conclusioni del questionario sono identiche.

■ I numeri da ricordare

- Il 60% dei medici ritiene che la frequenza dei test e procedure non necessarie sia un serio problema
- Il 58% dei medici dicono che i loro pazienti richiedono un test inappropriato almeno una volta alla settimana
- Il 68% dei medici ritiene di avere grande responsa-

bilità nel assicurare i pazienti che non eseguono il test non appropriato

- Dal 13 al 69% dei medici dice che, persino sapendo che il test non sia necessario, finisce per prescrivere il test se il paziente insiste
- L'81% dei medici ritiene di essere nella posizione ottimale (anche con l'aiuto dei pazienti) per affrontare e risolvere il problema dei test/procedure inappropriate.

Bibliografia

1. Brody H. Medicine's Ethical Responsibility for Health Care Reform – The Top Five List. *N Engl J Med* 2010;362:283-5
2. Brody H. From an Ethics of Rationing to an Ethics of Waste Avoidance. *N Engl J Med* 2012; 366:1949-51
3. Berwick DM, Hackbarth AD. Eliminating waste in US health care. *JAMA* 2012;307:1513-6.
4. Palfrey S. Daring to Practice Low-Cost Medicine in a High-Tech Era. *N Engl J Med* 2011; 364:e
5. Moynihan R. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 2012;344:e3502
6. Cassel C.K., MD; Guest J.A, JD. Choosing Wisely - Helping Physicians and Patients Make Smart Decisions About Their Care". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 307 (17): 1801–1802. doi:10.1001/jama.2012.476.
7. Wise J. Choosing Wisely: how the UK intends to reduce harmful medical overuse. *BMJ*. 2017 Jan 26;356:j370. doi: 10.1136/bmj.j370
8. Horvath K, Semlitsch T, Jeitler K, et al. Choosing Wisely: assessment of current US top five list recommendations' trustworthiness using a pragmatic approach. *BMJ Open*. 2016 Oct 7;6(10):e012366.
9. Domenighetti G, Venero S. Fare di più non significa fare meglio. *Salute Internazionale*. info 8 maggio 2013 www.saluteinternazionale.info/2013/05/fare-di-piu-non-significa-fare-meglio/
10. Unnecessary Tests and Procedures In the Health Care System. What Physicians Say About The Problem, the Causes, and the Solutions Results from a National Survey of Physicians Conducted for The ABIM Foundation By PerryUndem Research/Communication. May 1, 2014: <http://www.choosingwisely.org>

Il paradosso della medicina: fare troppo o troppo poco.

Riassunto

Spesso, in medicina, interessi economici e condizionamenti culturali portano a fare più di quanto sia effettivamente utile per i pazienti. Accanto ad un eccesso di diagnosi e di trattamenti inutili troviamo, però, anche ampie aree di sottoutilizzo di servizi essenziali che possono compromettere seriamente la salute delle persone, specie di quelle più disagiate. Oggi, l'interesse prevalente dei medici è centrato sul trattamento biologico delle malattie, mentre gli aspetti che riguardano la persona, i suoi desideri e le sue priorità sono spesso trascurati. Tuttavia, per essere dei bravi medici non basta essere dei bravi scienziati. Le cure, infatti, si avvalgono dell'approccio scientifico (evidence-based), ma si giovano anche di altri saperi di cui il professionista sanitario deve tener conto. È dall'incontro di questi due mondi che si attiva e si consolida la relazione di cura. Da queste considerazioni nasce in Italia Slow Medicine, un movimento che si propone di gestire i processi di cura nell'ambito della scienza, ma declinati all'interno di una relazione di ascolto e di condivisione delle decisioni con il malato e la sua famiglia.

Parole Chiave:

Slow Medicine, sovradiagnosi, overuse, underuse, appropriatezza, visione sistemica.

■ Troppa medicina

Negli ultimi decenni la medicina ha conseguito successi straordinari. L'introduzione di nuove tecniche chirurgiche e anestesologiche, i trapianti, la protesi, gli interventi endovascolari, la diagnostica per immagini, la biologia molecolare, hanno contribuito a migliorare la prognosi di molte malattie e ci con-

sentono di vivere più a lungo e in migliori condizioni di salute. Tuttavia interessi economici, pressioni di mercato e atteggiamenti culturali hanno prodotto una crescente medicalizzazione della vita con pericolose conseguenze sulla salute e sul benessere delle persone.

Le spese per i servizi sanitari sono ovunque in progressivo aumento e tutti i governi si chiedono quali azioni mettere in atto per frenare questo fenomeno e garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari pubblici, universalistici. Oltretutto, oltre un certo limite, l'incremento dei costi non si accompagna ad un effettivo miglioramento della qualità della vita; anzi tanto più si spende per i servizi sanitari, tanto più la gente si sente malata¹. Sembra proprio che si stia avverando quanto ci ricordava Ivan Illich negli anni '70 del secolo scorso: *una quota crescente del nuovo fardello di malattie non è che il risultato d'interventi sanitari effettuati a beneficio di individui malati o che potrebbero diventarlo. È cioè prodotta dai medici, iatrogena*².

Che in medicina si tenda spesso a fare più del necessario è noto a chiunque. Per rendersene conto basta leggere la letteratura o osservare con spirito critico quello che succede intorno a noi. Gli esempi sono tantissimi e reperibili in ogni ambito della pratica medica corrente. A prima vista la soluzione del problema sembrerebbe abbastanza semplice. Dopotutto, per realizzare una buona medicina, basterebbero due cose: attenersi a quanto ci suggerisce la scienza e instaurare una buona relazione con il paziente. In realtà, modificare il modo di affrontare i problemi che riguardano la salute è molto più impegnativo di quanto si possa immaginare. Il cambiamento, infatti, coinvolge enormi interessi economici e richiede un vero e proprio cambio di paradigma circa il modo di concepire e di affrontare la conoscenza

ANTONIO BONALDI

Presidente di Slow Medicine

Per corrispondenza:
abonaldi@libero.it

e l'azione. Vediamo qualche esempio su cui riflettere.

Utilizzare più farmaci ci fa stare meglio?

Non sempre, soprattutto nei pazienti anziani. Una ricerca condotta in Israele su un gruppo di pazienti ultraottantenni affetti da 3 o più patologie, prevedeva la sospensione del 60% degli 8 farmaci che mediamente assumevano a testa. Cos'è successo a questi pazienti? A distanza di oltre un anno il 90% di loro riportava un miglioramento generale delle condizioni di salute, nessuno segnalò alcun evento avverso e solo il 2% delle terapie dovette essere ripresa³.

La chirurgia è sempre necessaria?

Qualche volta no. Da quando è stata messa a punto la tecnica per esplorare le articolazioni, l'artroscopia del ginocchio è diventata uno degli interventi chirurgici più frequenti. In Italia se ne contano quasi 200.000 all'anno. Tuttavia, a distanza di due anni, le persone operate per lesioni degenerative del menisco mostrano la medesima funzionalità del ginocchio di quelle che hanno eseguito dei semplici esercizi fisici⁴. Si tenga, in conto, inoltre, che l'Italia è uno dei Paesi al mondo dove si eseguono più risonanze del ginocchio e che, sopra i 60 anni, l'85% delle persone asintomatiche che si sottopone ad una risonanza del ginocchio presenta qualche tipo di anomalia⁵.

Andare in ospedale ci fa guarire?

Non in tutti i casi. È risaputo che durante il periodo influenzale i pronto soccorso degli ospedali sono presi d'assalto dai pazienti con più di 70 anni, affetti da patologie croniche che lamentano una riacutizzazione della loro patologia. Peccato, che oltre il 40% di questi pazienti, a causa dell'immobilità, dell'impiego di sonni-feri, dell'alimentazione inadeguata, dell'uso di cateteri urinari inutili, siano dimessi dall'ospedale in condizioni peggiori di come sono entrati⁶. Molti di questi pazienti non hanno bisogno di andare in un ospedale per acuti ma di essere curati in strutture per lungodegenti o meglio al proprio domicilio: ovviamente supportati da adeguati servizi di assistenza domiciliare.

Scoprire una "malattia" precocemente è sempre utile?

Pare proprio di no. Una meta-analisi di 16 studi di grandi dimensioni, ha dimostrato che i check-up (test di laboratorio e di imaging eseguiti su persone asintomatiche) non riducono la mortalità, non prevengono alcuna malattia, non evitano i ricoveri e la disabilità. I check-up dovrebbero, quindi, essere abbandonati e medici e istituzioni pubbliche e private che continuano ad offrire queste prestazioni devono sapere di agire senza prove di efficacia⁷. Molti altri studi scientifici hanno confermato questi risultati⁸, ma basta aprire google e digitare *check-up sanitari*, per renderci conto di quanta poca coerenza ci sia tra ciò che suggerisce la scienza e ciò che propone il mercato: naturalmente tra scienza e mercato, vince il mercato e a rimetterci è la salute.

Si possono creare nuovi malati?

Certamente sì, ed è anche piuttosto semplice. È suffi-

ciente riunire un gruppo di specialisti (ben retribuiti) e metterli al lavoro. Tra il 2000 e il 2013 sono stati pubblicati 16 lavori in cui un gruppo di esperti suggeriva di modificare i criteri diagnostici per 14 patologie o fattori di rischio: demenza, depressione, artrite reumatoide, infarto del miocardio, ipercolesterolemia, ipertensione, asma... Dieci di questi lavori suggerivano di ampliare i precedenti criteri diagnostici includendo persone che prima erano considerate normali. In pratica, da un giorno all'altro migliaia di persone sono state trasferite dal regno dei sani a quello dei malati con tutte le nefaste conseguenze del caso. Si noti che il 75% degli esperti reclutati nei gruppi di lavoro, dichiarava di avere legami con l'industria: in media 7 compagnie per ciascun membro⁹.

Su questi presupposti due delle maggiori riviste mediche internazionali il *BMJ* e il *JAMA Internal medicine* hanno lanciato due importanti campagne di sensibilizzazione rivolte ai professionisti sanitari e alla popolazione, mettendo in evidenza i rischi associati ad un eccesso di diagnosi e di trattamenti. Le due campagne, denominate rispettivamente *"Too much medicine"*¹⁰ e *"Less is more"*¹¹, intendono anche evidenziare l'enorme spreco di risorse impiegate per assicurare prestazioni inutili e potenzialmente dannose, soprattutto per le persone sane.

■ Sottoutilizzo di prestazioni essenziali

In sanità, il sovra-utilizzo di prestazioni inappropriate si accompagna spesso al sotto-utilizzo di prestazioni efficaci. Negli Stati Uniti chi vive in aree geografiche dove la spesa sanitaria è più elevata, ha addirittura meno probabilità di ricevere cure appropriate di chi vive in regioni dove il livello di spesa è minore¹². Oltretutto, se non ben indirizzati, gli investimenti in queste zone rischiano di peggiorare ulteriormente la situazione. Ma questo fenomeno non è limitato agli USA. È noto, per esempio, che in Italia, quasi la metà delle indagini radiologiche è considerata inappropriata¹³ e che in questo settore le liste d'attesa sono particolarmente lunghe. Allora cosa si fa per ridurre i tempi di attesa? Anziché utilizzare gli investimenti per migliorare l'appropriatezza le nuove risorse sono impiegate per fare ancora più esami: per esempio, aprendo le radiologie di notte e al sabato. In altre parole: *la soluzione coincide con il problema*. In questo modo, però, sono tutti contenti: i medici, gli infermieri e i tecnici sanitari (perché si attiva l'area a pagamento), i direttori generali (perché aumenta il fatturato dell'ospedale), i produttori di tecnologie (perché vendono più macchine e prodotti sanitari), i politici (perché acquisiscono consensi), i cittadini (perché ottengono più prestazioni). Ancora una volta gli interessi del mercato e un atteggiamento culturale secondo cui fare di più è sempre meglio, hanno il sopravvento rispetto ai bisogni di salute. Così a rimetterci sono le casse dello stato e soprattutto il benessere delle persone!

L'Angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea (PTCA) è una metodica mini-invasiva che consente di di-

latare le arterie coronariche nel caso di occlusione, allo scopo di ripristinare un adeguato flusso sanguigno ed evitare la comparsa degli eventi clinici che caratterizzano l'ischemia miocardica. La ricerca ha dimostrato un rapporto inverso tra la tempestività di esecuzione della procedura nel paziente con infarto acuto del miocardio e la mortalità a breve termine. Come si può vedere nel **grafico 1**, reperibile sul sito del Programma Nazio-

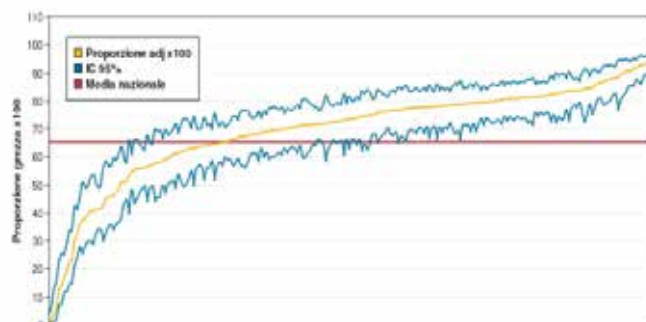


Grafico 1: Proporzione di pazienti con STEMI (infarto del miocardio), trattati con PTC entro 2 giorni dal ricovero – AGENAS PNE 2014.

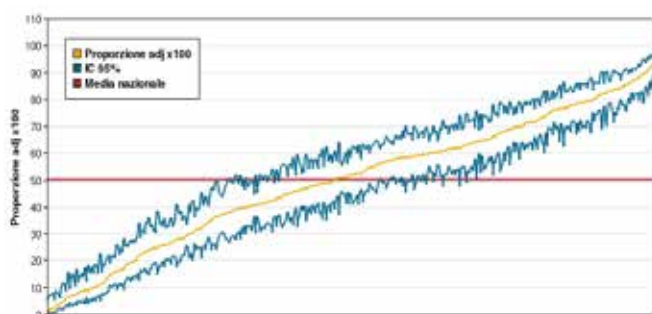


Grafico 2: Proporzione di pazienti operati per frattura del femore: entro 2 giorni dal ricovero - AGENAS PNE 2014.

nale Esiti (PNE), curato da AGENAS¹⁴, la percentuale di pazienti trattati entro 2 giorni dal ricovero nei diversi ospedali italiani varia da zero a oltre il 90%. Ciò significa che un elevato numero di pazienti in situazione di emergenza sanitaria è destinato a non ricevere nell'ospedale in cui sarà ricoverato, un intervento efficace, in grado di salvargli la vita.

Lo stesso problema si registra nel caso delle fratture del femore. Diversi studi hanno dimostrato che le lunghe attese per l'intervento chirurgico riparativo comportano un aumento del rischio di mortalità e di disabilità del paziente. Di conseguenza, il paziente con frattura del collo del femore dovrebbe essere operato entro 48 ore dall'ingresso in ospedale. Nel **grafico 2** si può vedere la distribuzione delle probabilità di essere operati entro l'intervallo di tempo raccomandato. Anche in questo caso si registra un'ampia variabilità tra gli ospedali italiani. Cosicché la probabilità di ricevere un trattamento di dimostrata efficacia dipende in larga misura dal luogo di residenza e dall'ospedale di riferimento. C'è da osservare, peraltro, che, come si vede nella **figura 3**, per questo specifico indicatore l'Italia, insieme a Spagna e Portogallo, si trova agli ultimi posti tra i Paesi dell'OCSE¹⁵. Anche per quanto riguarda l'accesso alle cure dentali l'Italia occupa uno degli ultimi posti tra i Paesi dell'OCSE¹⁵. La possibilità di accedere alle cure odontoiatriche, infatti, dipende molto dal reddito della persona, in quanto il servizio sanitario nazionale lascia scoperta un'ampia proporzione di soggetti appartenenti proprio alle classi sociali più basse **figura 4**.

■ Migliorare l'appropriatezza: chi comincia?

Prescrivere procedure inappropriate è un problema che riguarda prima di tutto i professionisti e la relazione con

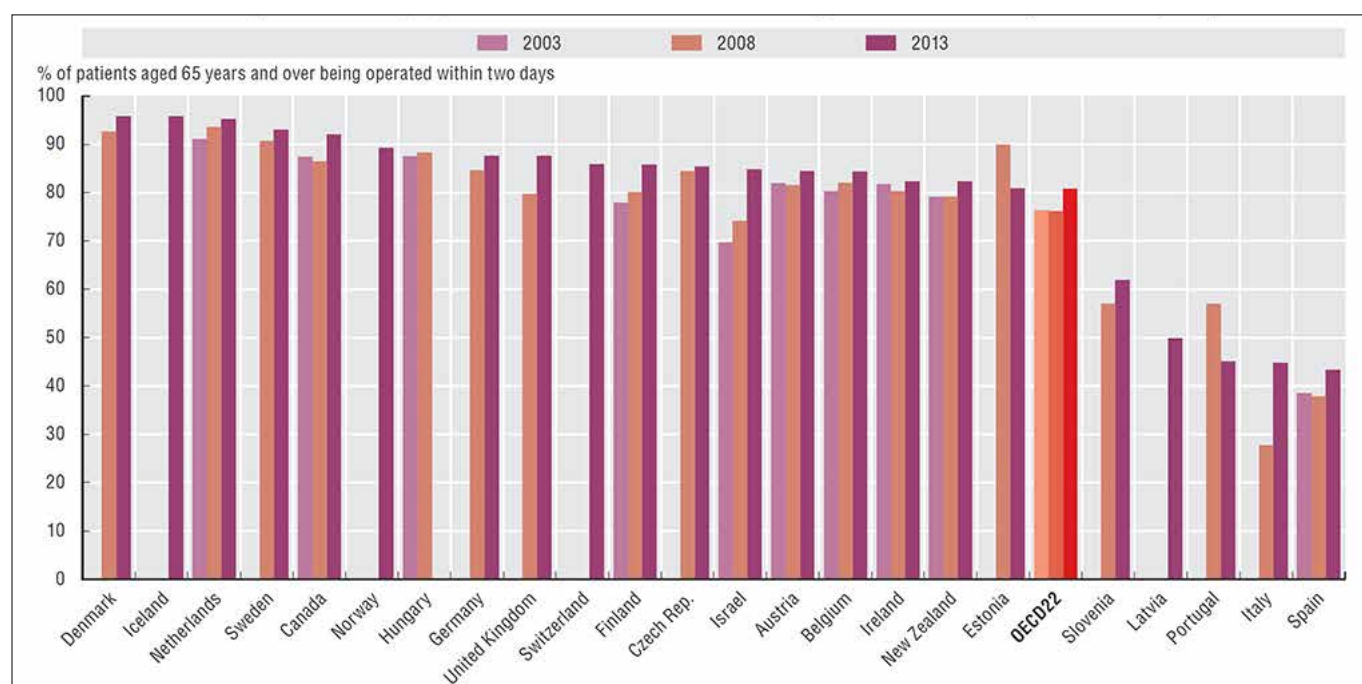


Figura 1: Percentuale di pazienti operati per frattura del femore entro 2 giorni dal ricovero - OCSE 2015.

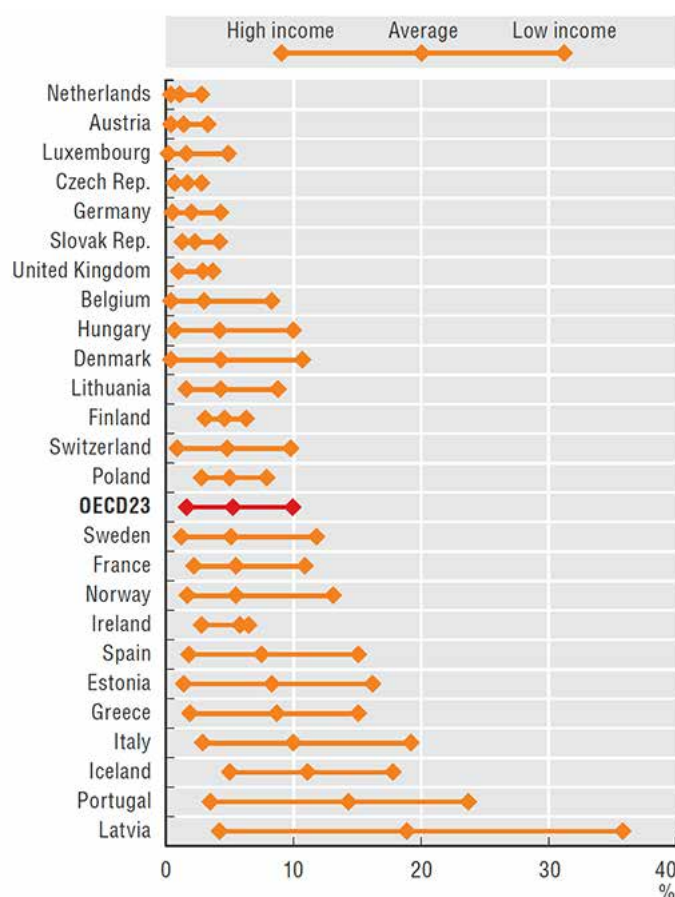


Figura 2: Percentuale di pazienti che non hanno accesso alle cure dentali - OCSE 2015.

il paziente. La medicina non è un mondo binario dove gli interventi sono efficaci/non efficaci, appropriati/non appropriati. Le decisioni devono tener conto dell'individuo e hanno contorni sfumati.

Dobbiamo essere consapevoli che in medicina esiste un'ampia area d'incertezza e di non conoscenza e che la cura si giova, oltre che del sapere scientifico, anche di saperi che riguardano la persona, quali la filosofia, l'antropologia, l'etica. Come ci ricorda Richard Feynman (premio Nobel per la fisica): *se un aspetto del mondo non è scientifico non significa che ci sia qualcosa che non va, è solo non scientifico, tutti li*.

Per essere dei bravi medici, dunque, non basta essere dei bravi scienziati, perché le conoscenze sulle malattie e sulla salute sono ancora molto frammentate.

Basti pensare che:

- almeno la metà di ciò che costituisce la pratica clinica corrente non è basata su valide prove di efficacia¹⁶;
- due terzi delle 9.400 raccomandazioni rintracciabili su - UPTodate sono poco consistenti sul piano scientifico e poco adatte ad essere utilizzate in modo standardizzato e uniforme¹⁷;
- il 90% delle persone riferisce che nell'ultima settimana ha sofferto di vaghi malesseri e disturbi privi

di base organica (*Medical Unexplained Symptoms*) verso i quali la medicina è alquanto impotente: mal di schiena, affaticamento, mal di testa, congestione nasale, disturbi del sonno, dolori articolari o muscolari, irritabilità, ansietà, perdita di memoria¹⁸...

Insomma c'è un grande divario tra ciò che la medicina scientifica è in grado di fare e le aspettative della gente. La maggior parte delle persone, però, pensa che la medicina sia una scienza e che la tecnologia sia in grado di fare miracoli e quindi alle loro richieste d'aiuto pretende risposte pronte e sicure. Nel ruolo del medico non c'è posto per l'ignoranza e nessuno lo ha educato all'arte di comunicare. Così il medico utilizza gli strumenti di cui dispone e in cui la gente ripone la fiducia: esami, farmaci e interventi chirurgici.

■ Troppa tecnologia

La tecnologia ha completamente sovvertito il modo di affrontare i problemi. L'estensione alla biologia del paradigma riduzionistico ha trasformato il paziente in un cumulo di organi, di cellule e di parametri biologici e i medici sono diventati dei bravi *meccanici biologici*.

Malattia e salute devono trovare conferma in un indice funzionale, in un parametro o in un'immagine. Senza l'aiuto della tecnologia non si può essere né malati, né sani. Tutto deve essere certificato in modo oggettivo. In nome della sicurezza non posso neppure fare dello sport. Secondo le nuove norme sulla certificazione sportiva, in Italia (unico Paese al mondo), senza un certificato medico che attesti lo stato di buona salute (con tanto di elettrocardiogramma) non possiamo giocare a tennis, né fare una nuotata in piscina in un club sportivo. Possiamo però giocare a bridge, al biliardo e a bocce, con esclusione delle bocce in volo (forse per il rischio di prendersela in testa).

Da qualche tempo si parla di medicina personalizzata, ma purtroppo non è la medicina attenta alla persona di cui parla Slow Medicine, ma la traduzione piuttosto infelice della *precision medicine*, l'aspirazione riduzionistica che pensa di poter trovare nel DNA le soluzioni ai nostri problemi di salute. Secondo due autorevoli studiosi del CDC di Atlanta e della Boston University è molto improbabile, però, che la medicina di precisione possa migliorare la salute della popolazione. La patogenesi delle malattie cronico-degenerative è straordinariamente complessa e le associazioni genetiche hanno ben poco rilievo rispetto all'effetto dei comportamenti, dell'ambiente e dei fattori sociali¹⁹.

■ La concezione sistemica della salute

L'approccio riduzionista ci ha insegnato a separare, analizzare, misurare, classificare e ad agire su singoli fattori, ma per comprendere la persona c'è bisogno di connettere, ascoltare, descrivere, mettere in relazione. La persona è qualcosa di diverso dalla somma delle reazioni chimiche che si producono nelle sue cellule.

Occorre riscoprire la persona perché salute e malattia,

come ben ci ricorda Giorgio Bert²⁰, *si collocano su una linea continua che ha due estremità tra le quali non ci sono né interruzioni né censure: solo una costante oscillazione*. Il paziente deve essere ascoltato e aiutato a decidere le cure più adatte alle sue esigenze, ai suoi valori, alle sue aspettative. Il professionista sanitario ha le competenze tecniche ma il paziente è il migliore conoscitore di se stesso²¹.

Occorre quindi riallineare scienza e umanesimo perché il mondo della cura si avvale di tutto ciò che viene studiato e provato con l'approccio scientifico (*"evidence-based"*), ma contiene anche un ampio spazio non scientifico di cui il professionista deve tener conto. È il lato umanistico della medicina (il mondo delle relazioni), quello che riguarda i sentimenti, gli stati d'animo, i piaceri, le aspettative, i valori. D'altra parte, contesto di cura, empatia, rispetto, aspettativa di un beneficio, speranza di guarire, svolgono un ruolo cruciale nella guarigione e agiscono in modo indipendente dal principio attivo che viene somministrato²² e si è visto che una buona relazione medico-paziente influenza positivamente l'esito delle cure²³.

■ Slow medicine: un cambio di paradigma

Da queste considerazioni, nel 2011, nasce Slow Medicine, un movimento che si propone di introdurre un approccio sistemico alla salute e alle cure, promuovendo una medicina che si riconosce in tre parole chiave: *sobria*, perché agisce con moderazione, gradualità e senza sprechi; *rispettosa*, perché è attenta alla dignità della persona e al rispetto dei suoi valori; giusta perché impegnata a garantire cure appropriate per tutti²⁴.

In breve tempo l'associazione si è diffusa in ambito nazionale e internazionale cogliendo le diverse istanze di cambiamento che giungono dai professionisti, dai pazienti e dai cittadini che sempre più numerosi si rendono conto degli abusi di una medicina troppo succube agli interessi del mercato e troppo concentrata sui meccanismi fisiopatologici delle malattie.

In questo senso Slow medicine propone di affiancare all'approccio culturale dominante di tipo biomedico-riduzionista, un approccio sistemico, dove l'attenzione è rivolta alla persona e alle sue relazioni con la sfera familiare e sociale. Slow medicine ci ricorda, cioè, che salute e malattia sono fenomeni complessi e che la persona non è semplicemente una macchina biologica.

Sul piano operativo Slow Medicine ha lanciato diversi progetti, tra i quali ricordiamo: *Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy, Scegliamo con cura, Ospedali e territori slow, Buongiorno io sono, Coltiviamo la salute*, la cui descrizione si può trovare sul sito dell'Associazione²⁵.

Bibliografia

1. Sen A: Health: perception versus observation. BMJ 2002; 324:860-1.
2. Illich I: Nemesis Medica, 1976.
3. Garfinkel D, Mangin D: Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. Arch Intern Med. 2010;170(18):1648-1654.
4. Jullum N K et al: Exercise therapy versus arthroscopic partial meniscectomy for degenerative meniscal tear in middle aged patients: randomised controlled trial with two year follow-up. BMJ 2016;354:i3740 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3740>.
5. Guermazi A, Niu J et al: Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). BMJ 2012;345:e5339.
6. Zisberg A et al: Hospital associated functional decline: the role of hospitalization processes beyond individual risk factors: J Am Geriatr Soc 2015;63:55-62; doi:10.1111/jgs.13193.
7. Krogsbøll L T et al: General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 345: e7191.
8. Saquib N et al: Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. International Journal of Epidemiology, 2015, 1-14.
9. Moynihan R N et al: Expanding Disease Definitions in Guidelines and Expert Panel Ties to Industry: A Cross-sectional Study of Common Conditions in the United States. PLoS Med 2013, 10(8): e1001500. doi:10.1371/journal.pmed.1001500.
10. <http://www.bmj.com/too-much-medicine>.
11. Grady D, Redberg RF: Less Is More. How Less Health Care Can Result in Better Health. Arch Intern Med. 2010;170(9):749-750. doi:10.1001/archinternmed.2010.90.
12. Baicker K, Chandra A: Medicare Spending, The Physician Workforce, And Beneficiaries' Quality Of Care". Health Affairs published online April 7, 2004.
13. Cristofaro M et al: Appropriateness: analysis of outpatient radiology requests. Radiol Med. 2012 Mar;117(2):322-32.
14. AGENAS - Programma Nazionale Esiti. <http://95.110.213.190/PNEed15/index.php>.
15. OECD (2015), Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en.
16. BMJ Evidence Center: Clinical Evidence Handbook 2012.
17. Benjamin D: Evidence-Based Practice Is Not Synonymous With Delivery of Uniform Health Care. JAMA 2014; 312: 1293-94.
18. Petrie KJ et al: How common are symptoms? Evidence from a New Zealand national telephone survey. BMJ Open 2014; 4:e005374.
19. Khoury MJ, Galea S: Will Precision Medicine Improve Population Health? JAMA Published online August 18, 2016. 10.1001/jama.2016.12260.
20. Bert G: L'arte medica tra direttività e visione sistemica: medico meccanico o medico giardiniere?
21. Quadrino S: Ascolti, dottore... Edizioni Change 2015.
22. Benedetti F: Il cervello del paziente. Giovanni Fioriti editore 2012.
23. http://www.aiems.eu/archivio/files/riflessioni_sistemiche_n_14.pdf. Kelley JM et al: The Influence of the Patient-Clinician Relationship on Healthcare Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 2014; 9(4): e94207. doi:10.1371/journal.pone.0094207.
24. Bert G, Gardini A, Quadrino S: Slow Medicine, Perché una medicina sobria, rispettosa e giusta è possibile. Sperling & Kupfer 2013.
25. Slow medicine: <http://www.slowmedicine.it/>.

Over-use di prestazioni sanitarie: il caso emblematico dell'antibiotico-resistenza.

PIETRO RAGNI*,
VALENTINA CHIESA**,
ALBERTO GANDOLFI*,
ALESSANDRA FERRETTI*,
ERMANNO GABBI*,
EDOARDO CARRETTO*

*Vicepresidente dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e Odontoiatri di Reggio Emilia;
Risk Manager ASL Reggio Emilia

**Unità di Sanità Pubblica, Dipartimento di
Scienze Biomediche, Biotecnologiche e
Traslazionali, Università degli Studi
di Parma

*Medico di Medicina Generale,
ASL Reggio Emilia

*Dipartimento Farmaceutico
Interaziendale, ASL e Azienda
Ospedaliera-IRCCS di Reggio Emilia

*Struttura Complessa Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera-IRCCS Reggio
Emilia

Laboratorio di Microbiologia, Azienda
Ospedaliera-IRCCS Reggio Emilia

Per corrispondenza:
pietro.ragni@ausl.re.it

Riassunto

La multi-antibiotico-resistenza (MDR) comporta una serie di conseguenze negative, che vanno dal ritardo nell'adozione di una terapia efficace, alla necessità di adottare antibiotici (ATB) di seconda scelta in quanto meno efficaci, meno tollerati, più costosi, fino al fallimento terapeutico. Tra le principali cause di MDR rientra l'uso inappropriato di ATB, in ambito umano e veterinario. L'Italia è purtroppo tra i Paesi europei con maggiore utilizzo di ATB in tutti tali contesti.

I motivi dell'eccesso di utilizzo sono diversi, ma hanno un peso importante la medicina difensiva e la convinzione diffusa che la terapia antibiotica sia efficace anche in molte malattie virali, specie dell'apparato respiratorio.

Nell'articolo viene descritta l'esperienza di *antimicrobial stewardship* condotta nella provincia di Reggio Emilia, volta a migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei medici di medicina generale.

Parole chiave:

antibiotico-resistenza, antimicrobial stewardship, cure primarie.

■ Introduzione

La multi-antibiotico-resistenza (MDR), giunta a livelli drammatici in tutto il pianeta, comporta una pesante serie di conseguenze negative:

- il ritardo nell'adozione di una terapia empirica efficace;
- la necessità di adottare antibiotici (ATB) di seconda scelta. Un antibiotico può essere tale per uno o più motivi:
 - meno efficace rispetto a quello di prima scelta
 - più tossico
 - più costoso (i nuovi antibiotici arrivano a costare anche migliaia di euro)
 - maggiormente induttore di MDR;

- il fallimento terapeutico causato dall'assenza di molecole attive disponibili.

Tra le principali cause di MDR rientra l'uso inappropriato di ATB¹⁻², in diversi ambiti: umano (sia in ospedale che nel territorio), veterinario e zootecnico. L'Italia è purtroppo tra i Paesi europei con maggiore utilizzo di ATB in tutti tali contesti.

I motivi dell'eccesso di utilizzo sono diversi, ma in ambito umano ha un peso importante la convinzione diffusa tra la popolazione ma in parte anche tra i medici che la terapia ATB sia efficace anche in molte malattie virali, in particolare in quelle delle vie aeree superiori e dei bronchi. Da ciò derivano probabilmente molte prescrizioni inappropriate nell'ambito della medicina difensiva.

Non solo l'ospedale, ma anche l'ambito delle Cure Primarie (CP) presenta criticità: l'80% delle prescrizioni di ATB in medicina umana in Italia avviene ad opera dei Medici di medicina generale (MMG), la maggior parte delle quali per trattare infezioni respiratorie³. L'Italia è tra i Paesi europei con maggiore prescrizione ATB, sia in ambito ospedaliero che territoriale⁴.

Descriviamo un progetto realizzato per l'Antimicrobial Stewardship (AS) nelle Cure Primarie della provincia di Reggio Emilia.

■ Metodi

A tutto il 2014, nelle CP di Reggio Emilia erano già state condotte azioni di AS:

- distribuzione annuale ai MMG del rapporto commentato sulle prescrizioni di antibiotici;
- un intervento formativo sulla gestione delle infezioni delle vie urinarie.

Nel 2014 la prescrizione antibiotica dei MMG dell'ASL aveva registrato una diminuzione del 3,5% verso l'anno precedente. I valori assoluti relativi alle

prescrizioni di antibiotici sistemici espressi in DDD (Defined Daily Dose) x 1000 assistibili pesati/die erano pari a 13,8 (anno 2014) e 14,3 (2013).

Nel 2014, un'originale e articolata iniziativa proposta direttamente dai MMG di uno dei sei distretti dell'ASL (Scandiano) per ridurre i tassi localmente elevati di prescrizione di fluorochinoloni, si dimostrò efficace⁵ e fu adottata come base di partenza dal Gruppo provinciale per il buon uso degli ATB, che ampliò gli obiettivi del progetto e li estese nel 2015 anche agli altri cinque distretti della provincia.

Obiettivo principale del nuovo progetto è divenuta quindi la riduzione delle prescrizioni di ATB da parte dei MMG in tutta l'ASL di Reggio Emilia; obiettivo secondario, la riduzione delle prescrizioni per due specifiche classi di ATB a maggior induzione di MDR: fluorochinoloni e macrolidi.

È stato scelto un approccio diverso dal passato, che ha posto in secondo piano la diffusione di Linee Guida (LG) e che si è invece focalizzato su alcuni punti chiave della strategia di AS, orientati alla condivisione del problema e a una nuova lettura della responsabilità prescrittiva.

I punti chiave sono stati trattati in un consistente intervento formativo realizzato in sinergia tra le Aziende Sanitarie, l'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri e l'Ordine dei Farmacisti. Sono stati tenuti oltre 50 incontri, rivolti a tutti i MMG e ai medici di continuità assistenziale della ASL, a 120 medici e agli odontoiatri iscritti all'Ordine di Reggio Emilia, agli studenti del Corso triennale di formazione di medicina generale e, nel 2016, agli specialisti ambulatoriali e a tutti i farmacisti al pubblico iscritti all'Ordine provinciale.

Il progetto si è basato su 5 punti principali:

- **La condivisione dell'emergenza MDR.**

Questa scelta strategico-formativa in linea con la recente teoria motivazionale del "cerchio d'oro" di Simon Sinek⁶ che invita ad illustrare agli interlocutori innanzitutto il *perché* ("First why"), quindi il *come* e soltanto alla fine l'oggetto concreto, il *che cosa*. In altre parole, abbiamo posto al centro la motivazione (la MDR) e abbiamo scelto di non promuovere LG nel loro dettaglio, né protocolli terapeutici.

- **L'individuazione di un ambito specifico di intervento.**

Abbiamo ristretto gli obiettivi alla gestione delle infezioni respiratorie acute - ad esclusione della polmonite - cioè quelle maggiormente coinvolte in prescrizioni ATB inappropriate. In particolare, abbiamo insistito sull'infezione acuta delle prime vie respiratorie e sulla bronchite acuta non complicata e in assenza di comorbidità rilevanti, affezioni per le quali è documentata l'inefficacia degli ATB sia sulla riduzione di durata dei sintomi sia sulla prevenzione di complicanze batteriche^{7,8}.

- **Informazione ai cittadini.**

Abbiamo realizzato incontri con i cittadini, pubblicato articoli e interviste, distribuito negli ambulatori MMG poster e depliant regionali volti a disincentivare l'abuso di ATB, di fatto con la finalità di contenere la possibile conflittualità con il medico in caso di non-prescrizione di ATB.

- **La comunicazione con il paziente.**

Abbiamo condiviso con i MMG una semplicissima checklist (**figura 1**), ispirata a un diagramma di flusso elaborato dal NICE⁹, per la gestione delle infezioni delle alte vie respiratorie. La check-list riporta una serie di elementi che la letteratura ha documentato come utili¹⁰ nel comunicare al paziente che il suo disturbo viene effettivamente e seriamente valutato dal medico e merita attenzione sulle indicazioni per il trattamento. La comunicazione della presa in carico è probabilmente il momento fondamentale di una politica de-prescrittiva, ed è dimostrato che può essere migliorata anche dall'uso di depliant¹⁰. Per questo motivo ne abbiamo redatto uno, ispirato a materiale prodotto dal Ministero della Salute (**figura 2**).

- **Informazioni sulla medicina difensiva.**

Abbiamo ribaltato il luogo comune che favorisce la prescrizione ATB su base prudenziale nelle virosi respiratorie e nella bronchite acuta, quando al contrario sono dimostrati l'inefficacia e soprattutto i pericoli insiti in tale scelta¹¹. Gli effetti collaterali gravi (come la sindrome di Stevens-Johnson e la morte cardiaca improvvisa), anche se rari sono possibili, e in caso di prescrizione inappropriata possono esporre il medico a contenzioso penale e civile e a valutazione disciplinare. In caso di contestazione per la comparsa di grave effetto collaterale, non è infatti ammissibile come scusante o attenuante la motivazione che la prescrizione è stata "concessa" a causa dell'insistenza del paziente. Se alla luce della letteratura scientifica il medico ritiene il farmaco inefficace, è evidente che la sua prescrizione espone il paziente ai soli rischi da farmaco, senza che sia possibile prevederne alcun beneficio, e non è consentito esporre un paziente ad un inutile rischio aggiuntivo soltanto perché egli stesso lo richiede.

■ Monitoraggio dei risultati

È stato considerato il dato di prescrizione SSN dei soli MMG sia di tutti gli ATB sistemici (classe ATC J01) sia dei singoli sottogruppi terapeutici, in modo particolare macrolidi e fluorochinoloni.

In ogni distretto il Dipartimento Farmaceutico ha fornito ai MMG la restituzione dei dati di prescrizione, sia tramite report sia in occasione degli incontri formativi.

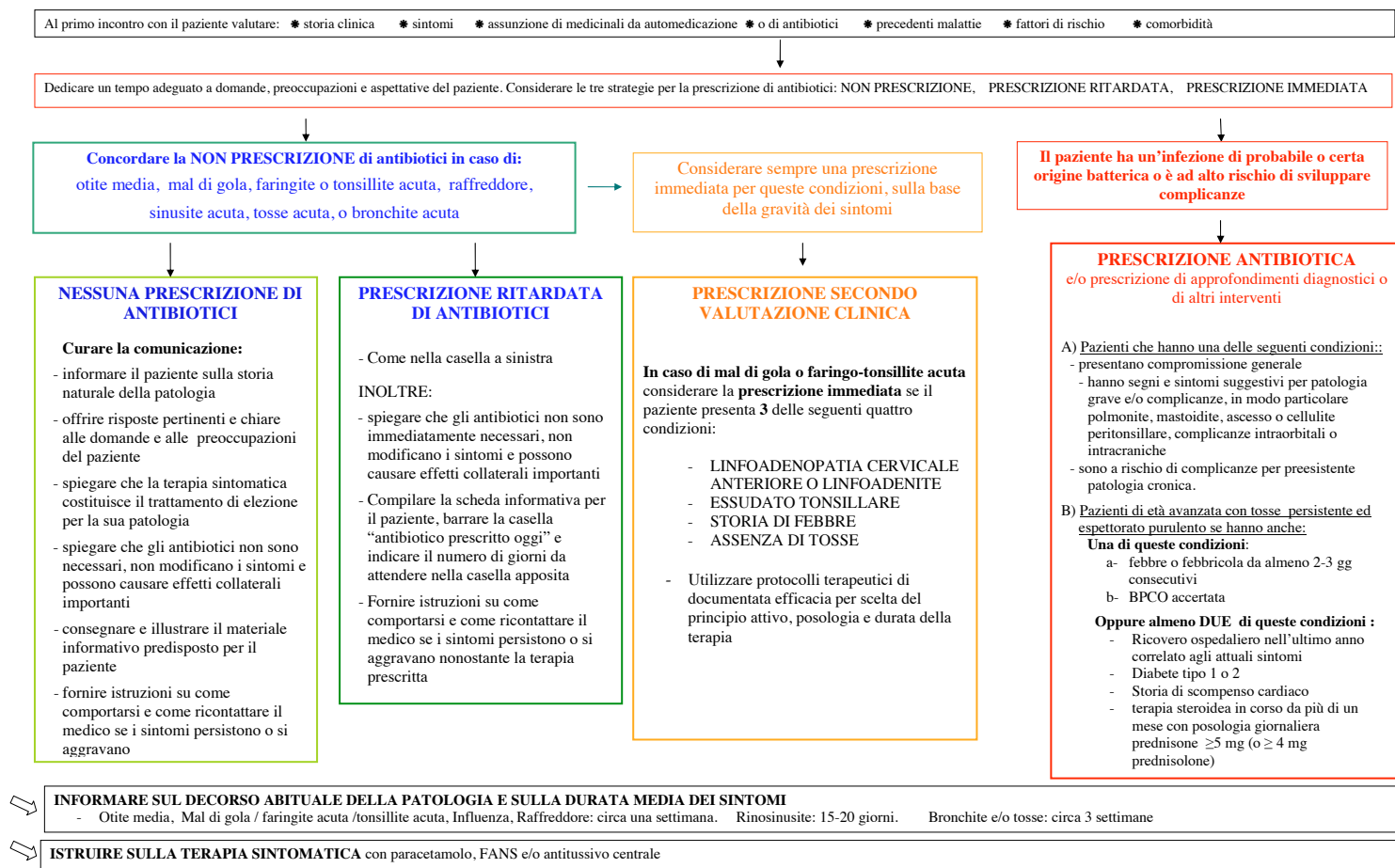
Il dato di prescrizione è espresso dall'indicatore DDDx1000 assistibili pesati/die. La DDD esprime la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto per l'indicazione terapeutica principale.

Per eliminare le differenze determinate da sesso ed età della popolazione, nel confronto fra Distretti e Nuclei di Cure Primarie è stato utilizzato il sistema di "pesi" in vigore in Emilia-Romagna.

■ Risultati

Nel 2016 è stata riscontrata una netta riduzione rispetto al 2015, da parte dei MMG nel totale prescrizioni ATB dell'ASL, in ciascuno dei sei distretti (**figura 3**).

TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE SUPERIORI - DIAGRAMMA DI FLUSSO



Dipartimento Cure Primarie di Scandiano - agosto 2014

Figura 1: Trattamento delle infezioni delle vie respiratorie superiori.

INFORMAZIONI SULLA TERAPIA ANTIBIOTICA

ANTIBIOTICO NON PRESCRITTO ☐

ANTIBIOTICO PRESCRITTO OGGI ☐ MA DEVE ESSERE PRESO DOPO ☐ GIORNI, SE I SINTOMI CONTINUANO O PEGGIORANO

Perché non le è stato prescritto l'antibiotico oggi?
Gli antibiotici non servono in caso di raffreddore o di influenza e nella maggior parte dei casi di otite media, mal di gola, sinusite e bronchite, che sono causati da VIRUS. Nelle malattie causate da virus, gli antibiotici non curano l'infezione, non fanno stare meglio e non proteggono gli altri dal contagio.

MALATTIA	DURATA DEI SINTOMI (in media)	COSA FARE PER ALLEVIARE I SINTOMI
Otite Media	1 settimana	1. Riposare molto 2. Bere molto 3. Prendere eventualmente farmaci, secondo indicazione medica:
Mal di gola	1 settimana	a. Paracetamolo - per abbassare la febbre o per diminuire il dolore b. Antinfiammatori - per diminuire il dolore e l'infiammazione
Raffreddore	1 settimana	
Sinusite	15-20 giorni	Note
Tosse/Bronchite	3 settimane	
Influenza	1 settimana	

CHE COS'È LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI?
Gli antibiotici sono un vero patrimonio per la medicina, perché sono in grado di curare le infezioni causate dai batteri e di salvare vite. I batteri possono però adattarsi e sopravvivere all'effetto degli antibiotici. Diventano allora resistenti e gli antibiotici risultano inefficaci.

Più si usano antibiotici, più i batteri diventano resistenti.
L'uso scorretto e inutile degli antibiotici ha portato ad avere batteri che sono diventati resistenti a molti antibiotici. Esistono da qualche anno, anche nel nostro territorio, batteri resistenti a tutti gli antibiotici oggi disponibili.

La resistenza agli antibiotici è oggi uno dei problemi della medicina più drammatici e preoccupanti nel mondo.
Se riusciamo a usare gli antibiotici soltanto quando è davvero necessario, li renderemo più efficaci quando serviranno per salvare la vita da infezioni gravi.

Figura 2: Informazioni fornite ai pazienti sulla terapia antibiotica.

In particolare, sono stati raggiunti i seguenti tassi di prescrizione (espressi in DDD/1.000 assistibili pesati/die):

- prescrizione complessiva nell'ASL di ATB sistemici: 12,61 (range 11,60-13,56), con un calo percentuale pari a -8,4% (range -4,4% / -17,9%).

Inoltre, nelle sottoclassi obiettivo del progetto sono stati raggiunti i seguenti risultati:

- prescrizione nell'ASL di fluorochinoloni (**figura 4**): 1,32 (range 1,09 – 1,71), con un calo percentuale pari a -13,7% (range -20,4% – 0%);
- prescrizione nell'ASL di macrolidi e lincosamidi (le due classi di ATB vengono valutate in modo accorpato) (figura 5): 2,1 (range 1,96 – 2,34), con un calo percentuale pari a -12,4% (range -20,4% – 0%).

Sono stati misurati anche i tassi e le variazioni per altre due classi che non erano obiettivo specifico del progetto. In particolare, sono stati rilevati una netta diminuzione di prescrizione di penicilline (nel 2015 7,27 DDD/1.000 ab. pesati, con una riduzione rispetto al 2014 pari a -0,63%), e un lieve aumento di cefalosporine (nel

2015 1,0 DDD/1.000 ab. pesati, ma dato il basso valore assoluto risulta irrilevante lo scostamento).

■ Conclusioni

Il nostro progetto ha portato ad una consistente riduzione delle prescrizioni di ATB da parte dei MMG in tutti i distretti dell'ASL: da 13,76 a 12,61 DDD/1000 abitanti pesati/die.

Tale risultato è particolarmente importante anche in funzione della collocazione rispetto alla media nazionale di prescrizione di ATB nel territorio, pari nel 2105 a 27,5 DDD/1.000 abitanti/die¹². Ciò anche tenuto conto del fatto che gli indicatori non sono del tutto omogenei, a vantaggio dei risultati locali di ASL. In particolare, i dati locali non comprendono le prescrizioni pediatriche, che comunque influirebbero per circa 2-3 DDD/1.000 ab/die e non colmerebbero il gap tra il valore nazionale di 27,5 e il valore di 12,61 DDD/1000 ab/die a livello locale.

In letteratura abbiamo rilevato soltanto due studi¹³⁻¹⁴ che hanno utilizzato strumenti in qualche modo con-

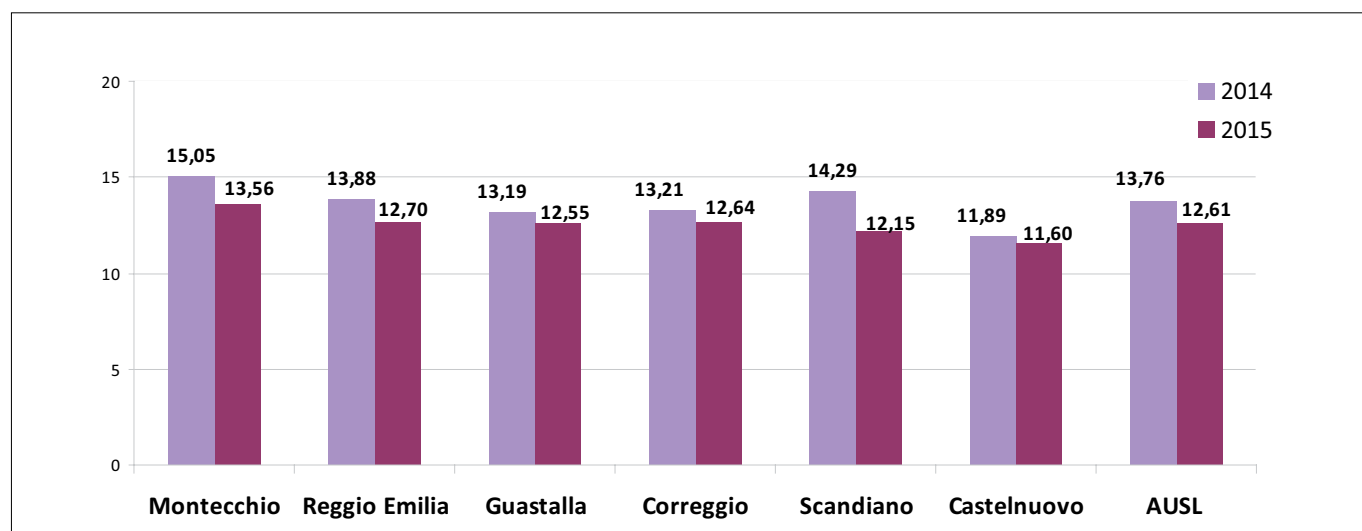


Figura 3: Antibiotici sistemici 2015 vs 2014. Consumi MMG per Distretto, DDDx1000 asp/die.

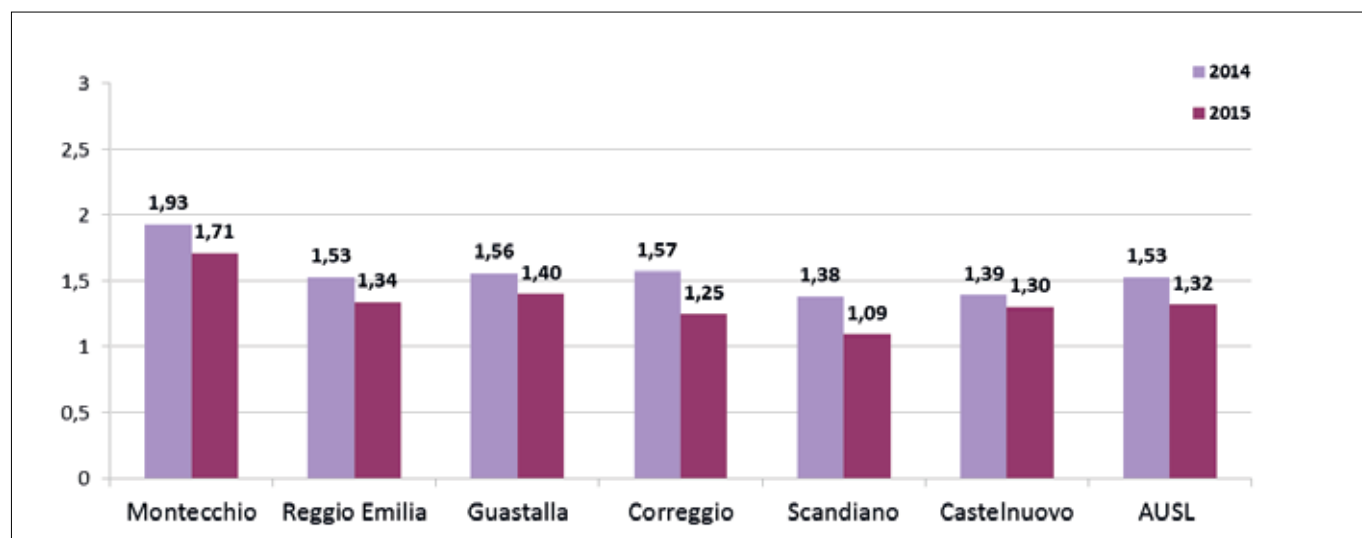


Figura 4: Fluorochinoloni 2015 vs 2014. Consumi MMG per Distretto, DDDx1000 asp/die.

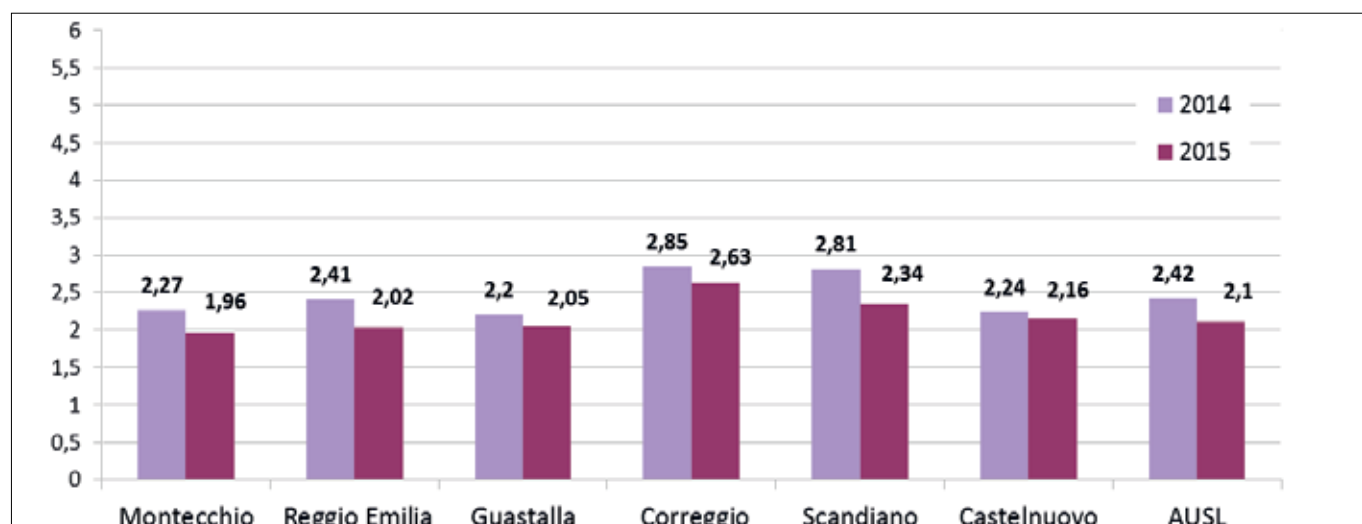


Figura 5: Macrolidi e lincosamidi 2015 vs 2014. Consumi MMG per Distretto, DDDx1000 asp/die.

frontabili con il nostro (tutti però condotti con diverso e maggiore impegno economico), e che hanno raggiunto una riduzione prescrittiva di valore paragonabile ai nostri dati, rispettivamente del 10,7% e del 14%, delle sole prescrizioni specifiche però per le infezioni respiratorie (quindi con un denominatore più ristretto).

In conclusione, sottolineiamo che tutti insieme abbiamo affrontato il problema tramite la condivisione di un obiettivo senza imposizioni né dell'applicazione di LG né di tipo amministrativo. Per questo progetto non sono stati nemmeno richiesti incentivi economici, poiché è stata ritenuta dagli stessi MMG attività qualificante l'esercizio della professione.

Tutto ciò ha permesso di raggiungere un risultato importante, come abbiamo visto. Importante, sì, ma ancora lontano da tassi prescrittivi molto inferiori presenti già in alcuni territori italiani (come ad es. la Provincia di Bolzano), e in misura ancora più marcata in Paesi del nord Europa, in modo particolare in Olanda.

Tuttavia, la letteratura insegna che in questo tipo di percorsi si pone non solo il problema dell'ulteriore miglioramento, ma anche quello, più umile, del solo mantenimento dei risultati. Per questo motivo abbiamo proseguito la formazione nel 2016 sul tema dell'appropriatezza nella richiesta di accertamenti microbiologici. Inoltre abbiamo programmato per il 2017 incontri più contenuti ma capillari, che avverranno nell'ambito dei Nuclei di Cure Primarie, per discutere dei risultati raggiunti e delle difficoltà emerse.

Confidiamo che tutto ciò produca sia il consolidamento che il miglioramento dei risultati raggiunti.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i medici di Medicina Generale dell'ASL di Reggio Emilia, che hanno creduto e credono nel progetto e senza i quali non sarebbe stato possibile raggiungere questi risultati.

Bibliografia

1. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 9;14:13.
2. McKenna M. Antibiotic resistance: The last resort. *Nature* 2013;499 (7459): 394.
3. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.
4. Consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2015. Accessibile da: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx>
5. Gambarelli L, Corti N, Braglia M, et al. Un intervento di stewardship antibiotica in medicina generale. *Informazioni sui Farmaci.* 2014. Anno 38, n. 6: 161-4.
6. Sinek S. Partire dal perché. Come tutti i grandi leader sanno ispirare collaboratori e clienti Franco Angeli ed, Milano, 2014
7. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD000245.
8. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016 Mar 15;164(6):425-34.
9. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical guideline 69. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London, July 2008: 12.
10. Coxeter P, Del Mar CB, McGregor L, Beller EM, Hoffmann TC. Interventions to facilitate shared decision making to address antibiotic use for acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 12;(11):CD010907.
11. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008;47:735-43.
12. Consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2014. Accessibile da: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/Antimicrobial-consumption-rates-by-country.aspx>
13. Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes AW, Verheij TJM. Effectiveness of a multiple intervention to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract symptoms in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:431.
14. Gonzales R, Anderer T, McCulloch CE, Maselli JH, et al. A Cluster Randomized Trial of Decision Support Strategies for Reducing Antibiotic Use in Acute Bronchitis. *JAMA Intern Med* 2013;173(4):267-73.

Ricerca e Sviluppo di un farmaco... Un viaggio della conoscenza tra scienza, etica e passione.

Riassunto

La sperimentazione clinica di un farmaco è un percorso lungo e impegnativo, che rappresenta senza dubbio l'unica possibilità d'immissione nel prontuario terapeutico di nuove molecole di comprovata efficacia in specifici quadri patologici.

Le fasi della sperimentazione sono tappe obbligate progettate rigidamente al fine di indagare in maniera progressivamente più metodica e scrupolosa il profilo rischio-beneficio del farmaco in studio.

Il presente articolo ha la finalità di descrivere il complesso viaggio del farmaco dal laboratorio di ricerca al letto del paziente.

Introduzione

Un farmaco è "una sostanza o un'associazione di sostanze avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane, ovvero che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica"¹.

Ma...come si valuta se un medicinale è davvero efficace e, soprattutto, non arreca danni alla salute?

Il decreto legislativo 211/2003 definisce la sperimentazione clinica come: "qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici, e/o altri effetti farmacodinamici e farmacocinetici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia"².

Si tratta di un percorso alquanto lungo

e dispendioso, che richiede mediamente 10-15 anni per lo sviluppo completo di un farmaco e l'investimento d'ingenti somme di denaro, dell'ordine di 800-900 milioni di dollari.

Tale processo è molto inefficiente e antieconomico, se si considera che ogni 3000 composti sintetizzati: 2000 (67%) arrivano allo sviluppo preclinico, 200 (6.7%) entrano nella prima fase della sperimentazione, 40 (1.3%) arrivano alla Fase 2, 12 (0.4%) alla Fase 3, 8 (0.27%) sono approvati ed infine solo 1 (0.03%) viene immesso in commercio con un soddisfacente indice di redditività per l'azienda produttrice (ROI, "Return on Investment").

Di seguito sono illustrate sommariamente le fasi della sperimentazione clinica.

VALENTINA FABBRINI*
SANDRA BIANCHINI**

*UO Farmacia Ospedaliera PO
Città di Castello (PG)

**Resp. Ufficio Ricerca Clinica e profili
etico-giuridici PO San Donato (AR)

Per corrispondenza:
vfabbrini@gmail.com

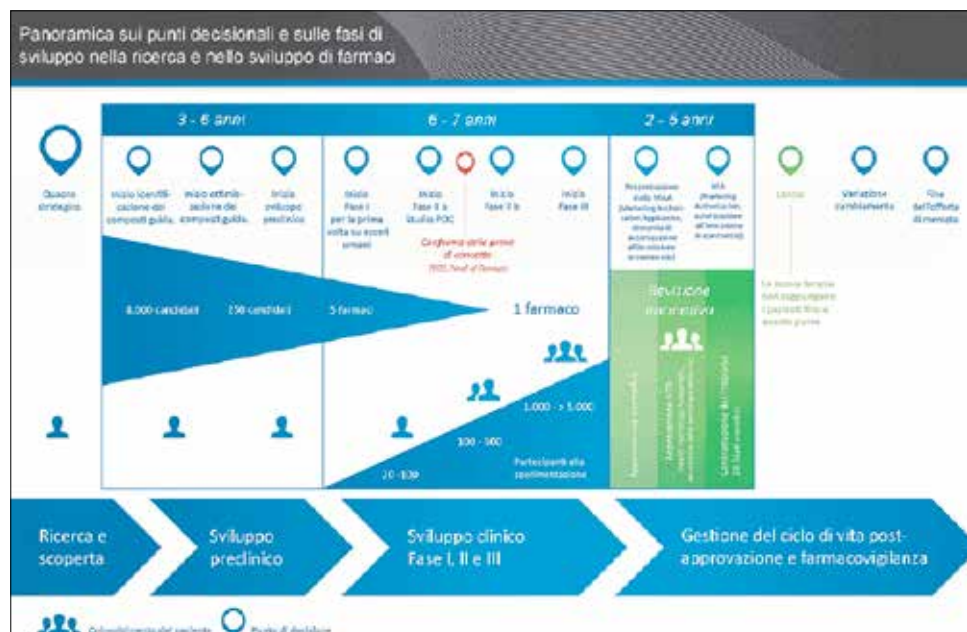


Figura 1: Rappresentazione schematica delle fasi della sperimentazione di un farmaco e ciclo di vita di un farmaco.

■ Le Fasi della Sperimentazione

Il percorso che conduce alla nascita di un farmaco passa necessariamente attraverso una serie di tappe che vanno dall'individuazione del meccanismo biologico su cui intervenire alla determinazione del principio attivo, alla sperimentazione in laboratorio (fase preclinica) e quindi sui pazienti (fase clinica) (fig. 1).

Fase preclinica

Ogni nuovo farmaco nasce da un'idea che illumina all'improvviso la mente dello Sperimentatore.

L'idea spesso si sposa con un'ipotesi di bersaglio farmacologico, ovvero di un meccanismo o processo biologico su cui intervenire per modificare il decorso di una malattia. Sono selezionati i cosiddetti composti-guida ("lead compounds"), precursori del futuro principio attivo, in quanto molecole in grado di legarsi in modo specifico e selettivo al bersaglio selezionato.

Questo è possibile attraverso lo screening di banche-dati di composti, anche di origine naturale, la modifica di lead già esistenti, la biotecnologia e talvolta il caso fortuito ("serendipity").

Di tali molecole, solamente quelle dotate di accettabili potenza, proprietà fisico-chimiche e farmacocinetiche (ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) possono progredire alla fase di "Lead Optimisation", che consiste essenzialmente nello studio delle relazioni struttura-attività (SAR), nell'identificazione e analisi del farmacoforo (insieme dei gruppi funzionali della molecola direttamente coinvolti nell'interazione con il target) e, quindi, nell'ottimizzazione della struttura chimica al fine di migliorarne le interazioni con il bersaglio.

Il nuovo composto, prima di essere sperimentato sull'uomo, è testato su un cosiddetto "modello sperimentale di malattia", che può essere teorico come un modello matematico empirico, oppure può essere rappresentato da una coltura cellulare (modello in vitro) o ancora da animali da laboratorio (modello in vivo). Con l'avvento della biologia molecolare, è stato possibile verificare le interazioni ligando-target utilizzando proteine ricombinanti espresse in linee cellulari, permettendo altresì una significativa riduzione dell'impiego di animali da parte dell'industria farmaceutica.

La fase pre-clinica della ricerca ha una durata media di 1-2 anni e consiste in una serie di test tossicologici volti a valutare vari aspetti: la tossicità acuta (dopo una singola somministrazione); la tossicità subacuta, subcronica e cronica (per somministrazioni ripetute); la tossicità della riproduzione (studi sulla fertilità e sulla teratogenesi) e infine la mutagenesi e la carcinogenesi (testando la nuova molecola su topi o ratti per la durata media della loro vita).

L'obiettivo primario della fase preclinica è dimostrare che la nuova molecola abbia un profilo di sicurezza accettabile per l'impiego sull'uomo, rispondendo al principio generale del "Primum Non Nocere".

■ Fasi della Ricerca Clinica

Sono previste quattro fasi della sperimentazione clinica, ciascuna delle quali, se a buon fine, decreta il passaggio alla tappa successiva. Recentemente, sta emergendo una nuova possibilità, della progettazione e conduzione di studi clinici di fase I/II, I/III, etc. che rappresentano una sorta di fase ibrida tra le due citate e che hanno primariamente lo scopo di accelerare il processo di valutazione del profilo rischio/beneficio della molecola sperimentale, economizzando le risorse.

Fase I

La Fase I prevede la sperimentazione della nuova molecola su un campione ristretto di 20-30 volontari sani, generalmente soggetti adulti di genere maschile.

Tuttavia, alcune categorie di farmaci dotati di un ristretto indice terapeutico, quali ad esempio farmaci antitumorali, antiretrovirali, con un rilevante effetto immunosoppressore e/o un'elevata potenzialità terapeutica, sono testati direttamente sul paziente.

Obiettivi principali della fase I sono: la titolazione della dose terapeutica da somministrare all'uomo ("dose titration"), la valutazione della sicurezza e della tollerabilità della molecola nel breve termine (in acuto) e lo studio della sua farmacocinetica e farmacodinamica.

Fase II

La fase II sperimenta la nuova molecola direttamente nel paziente e quindi permette di testarne per la prima volta anche l'efficacia terapeutica.

Questa fase prevede lo sviluppo inizialmente di studi-pilota per definire la dose del farmaco ("dose-finding"), Fase IIa, e successivamente di studi clinici randomizzati (RCT) di Fase IIb, che coinvolgono alcune centinaia di pazienti (100-500 soggetti).

Gli studi-pilota di "dose-finding" (Fase IIa) permettono di identificare il range e la frequenza ottimali di dosaggio del farmaco nel paziente, mentre gli studi randomizzati e controllati (Fase IIb) sono funzionali a testare per la prima volta l'efficacia terapeutica del farmaco nella condizione patologica in studio.

Fase III

La fase III viene condotta su larga scala, interessando alcune migliaia di pazienti comprendenti anche sottogruppi precedentemente esclusi (ad es: nefropatici, epatopatici o fasce estreme di età), con l'obiettivo di confermare l'efficacia della nuova molecola, affinarne i dosaggi e la formulazione prescelta, valutarne il valore terapeutico, definirne meglio il profilo rischio-beneficio minimizzando il bias relativo alla variabilità di risposta interindividuale.

Negli ultimi anni, in particolare, si sta assistendo allo sviluppo di sottostudi o indagini complementari ai trial di fase III, di tipo farmacogenetico, volti a studiare pro-

prio la variabilità della risposta individuale al farmaco in studio.

Generalmente, la Fase III coinvolge numerosi centri sperimentali di eccellenza a livello internazionale.

Tale fase permette inoltre di valutare anche reazioni avverse a farmaci di una certa rarità (1:500 – 1:1000) e di individuare le eventuali possibili interazioni tra farmaci, potenzialmente responsabili di reazioni avverse.

Una volta superata la Fase III della sperimentazione, la nuova molecola può essere immessa in commercio attraverso una procedura nazionale (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco) o centralizzata a livello europeo (EMA, European Medicine Agency).

Fase IV

Lo sviluppo del farmaco non si ferma con la sua autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), in quanto i dati pre-marketing sono poco trasferibili al mondo reale dei consumatori del farmaco.

Basti pensare ai rigidi criteri d'inclusione ed esclusione con cui è selezionata la coorte dei pazienti nei trials clinici, da cui comunemente sono escluse le donne in età fertile, i bambini e i "grandi anziani", spesso politrattati.

Da qui s'intuisce la grande importanza della Fase IV, di sorveglianza post-marketing, per il monitoraggio del profilo rischio-beneficio del farmaco, in modo da poter intercettare, quanto prima possibile, nuove reazioni avverse e tenere sotto controllo l'incidenza e la gravità di quelle già note.

La Fase IV non deve tuttavia essere confusa con l'attività di Farmacovigilanza, termine coniato nel 1970 da un gruppo di tossicologi e farmacologi francesi per definire l'attività che andavano promuovendo, vale a dire "la valutazione dei rischi di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico".

La Fase IV della sperimentazione clinica, ad oggi purtroppo un po' abbandonata e confusa con altre tipologie di studio (vedersi "studi osservazionali"³), si rende infatti necessaria nei primi anni posteriori all'immissione in commercio della nuova molecola, non solo per monitorarne il profilo di sicurezza ma anche per comprovarne l'efficacia terapeutica nel contesto del mondo reale.

La Farmacovigilanza, d'altra parte, è propriamente un'attività istituzionale della Farmacia Ospedaliera e Territoriale, che consiste nel monitoraggio e nella gestione delle reazioni avverse a farmaci e vaccini, integrati in una rete nazionale che fa capo ad AIFA.

■ Conclusioni

L'introduzione nel mercato di un nuovo farmaco rappresenta dunque un importante passaggio di un complesso e lungo viaggio della conoscenza tra scienza, etica e passione, ma non un punto di arrivo.

Il viaggio della Sperimentazione clinica continua, infatti, nel contesto del mondo reale, con la Fase IV, ultima fase da un punto di vista cronologico, ma non per ordine d'importanza.

Bibliografia

1. Decreto Legislativo 219/2006 - Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, e della direttiva 2003/94/CE.
2. Decreto Legislativo 211/2003 - Attuazione della direttiva 2001/20/CE concernente l'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
3. Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, G.U. n. 76 del 31 marzo 2008.

Conflitti di interesse? NoGrazie!

LUCA IABOLI

Medico Pronto Soccorso AUSL Modena,
membro NoGrazie

Per corrispondenza:
liaboli@hotmail.com

Riassunto

Medici e industria condividono un interesse: far progredire le conoscenze mediche e migliorare la diagnosi e il trattamento dei pazienti ed in effetti la collaborazione tra medici e industria ha contribuito ad un impressionante progresso scientifico.

Qui le affinità di intenti finiscono dato che i medici devono rispondere all'imperativo etico di proteggere il cittadino e la sua salute, mentre le industrie rispondono alle necessità di fare profitto, recuperare gli investimenti e distribuire dividendi.

In questo articolo viene presentato il lavoro dei NoGrazie, un gruppo di circa 250 tra medici di varie discipline, studenti di medicina e specializzandi, infermieri, ostetriche, farmacisti, farmacologi, psicologi, giornalisti del settore che si occupa di conflitti di interesse in medicina.

Parole chiave

Conflitti di interesse. Prescrizione. Influenza Aziende Farmaceutiche.

Vendere salute è un affare e le multinazionali del farmaco hanno profitti enormi. La Pfizer, ad esempio, ha un fatturato di 52 miliardi di dollari, paragonabile al prodotto interno lordo della Croazia, mentre la GlaxoSmithKline con 37 miliardi di dollari ha lo stesso prodotto interno lordo di Panama. Non c'è niente di male: vendere salute è un interesse legittimo quando questo non comporta danni alla salute dei pazienti e alla sostenibilità dei sistemi sanitari. Ma con la montagna di denaro di cui dispone l'industria farmaceutica ha espanso la sua influenza ad ogni livello ed in ogni settore, a partire dagli studi clinici iniziali che portano alla scoperta ed allo sviluppo di nuovi farmaci, passando dalla scrittura di linee guida, sino alla

promozione dei farmaci presso la classe medica o gruppi di pazienti.

Il risultato è che gli studi sponsorizzati dall'industria, che sono la maggior parte, presentano conclusioni più favorevoli rispetto a quelli finanziati dal pubblico¹ e nelle linee guida, nella cui stesura mediamente il 75% degli esperti ha un conflitto di interessi con l'industria, viene abbassata la soglia diagnostica di malattia e sono creati più pazienti².

Il caso più eclatante si è probabilmente verificato nel 2004, quando una commissione di esperti negli Stati Uniti ha riformulato la definizione di ipercolesterolemia (l'eccesso di colesterolo nel sangue). In pratica, riducendo i livelli ritenuti necessari per autorizzare una terapia medica, hanno letteralmente triplicato da un giorno all'altro il numero di persone che potevano avere bisogno di cure farmacologiche. Un dettaglio importante: otto dei nove membri di quella commissione lavoravano a quel tempo anche come relatori, consulenti o ricercatori proprio per le case farmaceutiche coinvolte nella produzione di farmaci ipocolesterolemizzanti.

Riguardo la promozione dei farmaci, il fatto che il sistema funzioni lo si deduce dal fatto che le Aziende Farmaceutiche spendono oltre un terzo del loro bilancio complessivo in marketing, il doppio di quanto investono nella ricerca. Ma il vero problema che riguarda l'influenza sulla prescrizione della propaganda farmacologica non è tanto il rapporto tra investimento e ritorno economico che ovviamente c'è (altrimenti le industrie interromperebbero immediatamente questi investimenti), ma il fatto che i medici considerano se stessi immuni dall'influenza commerciale.

A questo proposito sono interessanti i risultati di uno studio del 2001 in cui veniva chiesto a dei colleghi: "quanto gli informatori influenzano le tue scelte prescrittive?"

A questa domanda solo l'1% del campione rispondeva "molto". Ma quando agli stessi colleghi veniva chiesto: "quanto gli informatori influenzano le scelte prescrittive degli altri medici?" era il 51% del campione a rispondere "molto"³ (Figura 1).

In modo simile quando a 190 studenti di medicina italiani è stato chiesto "pensi che i medici possano essere influenzati dalle parole e dai regali degli informatori", il 24,3% rispose "sì" riferendosi a sé stessi, ma la percentuale dei "sì" saliva al 71,4% riferendosi ai colleghi⁴. La conclusione è la stessa: vediamo la pagliuzza nell'occhio degli altri e non ci accorgiamo della trave nel nostro, ma in quanto esseri umani siamo tutti influenzabili dalla pubblicità e il conflitto di interessi è tanto più pericoloso quanto più ci si sente immuni da esso.

Infatti, la maggior parte dei colleghi non conosce le tattiche commerciali messe in atto dall'industria, a partire da quelle usate dai rappresentanti dei farmaci. Il loro ruolo è ovvio, così come dichiarato da un ex rappresentante: "Il mio lavoro è influenzare i medici. Siamo pagati per questo ed addestrati a farlo"⁵. Ma i medici non sembrano rendersene conto.

Certamente, molti farmaci sono utili, alcuni essenziali e salvavita, ma è anche vero che di moltissimi prodotti è discutibile l'efficacia e l'utilità, ed alcuni sono francamente dannosi.

In questi casi gli interessi delle aziende entrano in collisione, in conflitto (da qui il termine conflitto d'interessi), con l'interesse primario degli operatori sanitari. Probabilmente è impossibile liberarsi del conflitto di interessi che è parte della nostra società, della professione e della vita quotidiana, ma nel 2004 proprio dalla necessità di rendere la ricerca e l'uso dei farmaci indipendente dagli interessi commerciali abbiamo creato il

gruppo NoGrazie.

Per mantenere le distanze dall'industria farmaceutica, i membri del gruppo si sono impegnati a non accettare regali di alcun genere (nemmeno quelli di minor valore come una biro), a segnalare informazioni distorte sui farmaci, a formare medici, studenti e specializzandi e diffondere informazioni e ricerca sui conflitti di interesse tramite un sito internet (www.nograzie.eu), un sito Facebook e una newsletter reperibile sul sito.

Il problema del conflitto di interessi in sanità ovviamente non riguarda solamente l'Italia e gruppi simili ai NoGrazie sono presenti in altri stati. Che siano i NoFree-Lunch in USA e Inghilterra, i NoGracias in Spagna, i Non Merci in Francia, i Mezis in Germania, i Medicos Sin Marcas in Cile o gli Healthy Skepticism in Australia, l'idea di fondo la stessa: "conflitti di interesse: nograzie!"

Bibliografia

1. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2
2. Moynihan RN, Cooke GP, Doust JA, Bero L, Hill S, Glasziou P. Expanding Disease Definitions in Guidelines and Expert Panel Ties to Industry: A Crosssectional Study of Common Conditions in the United States. *PLoS Med* 2013 10(8):e1001500
3. Steinman MA, Shlipack MG, MCPhee SJ. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med* 2001;110(7):551-7
4. Fabbri A, Ardigo M, Grandori L, Reali C, Bodini C, Stefanini A. Conflitto di interessi tra medici e industria farmaceutica. Studio quali-quantitativo sulla percezione degli studenti della facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bologna. *Quaderni ACP* 2009;16(1):3-9
5. Fugh-Berman A and Ahari S. Following the Script: How Drug Reps Make Friends and Influence Doctors. *PLoS Med* 2007 4(4):e150.

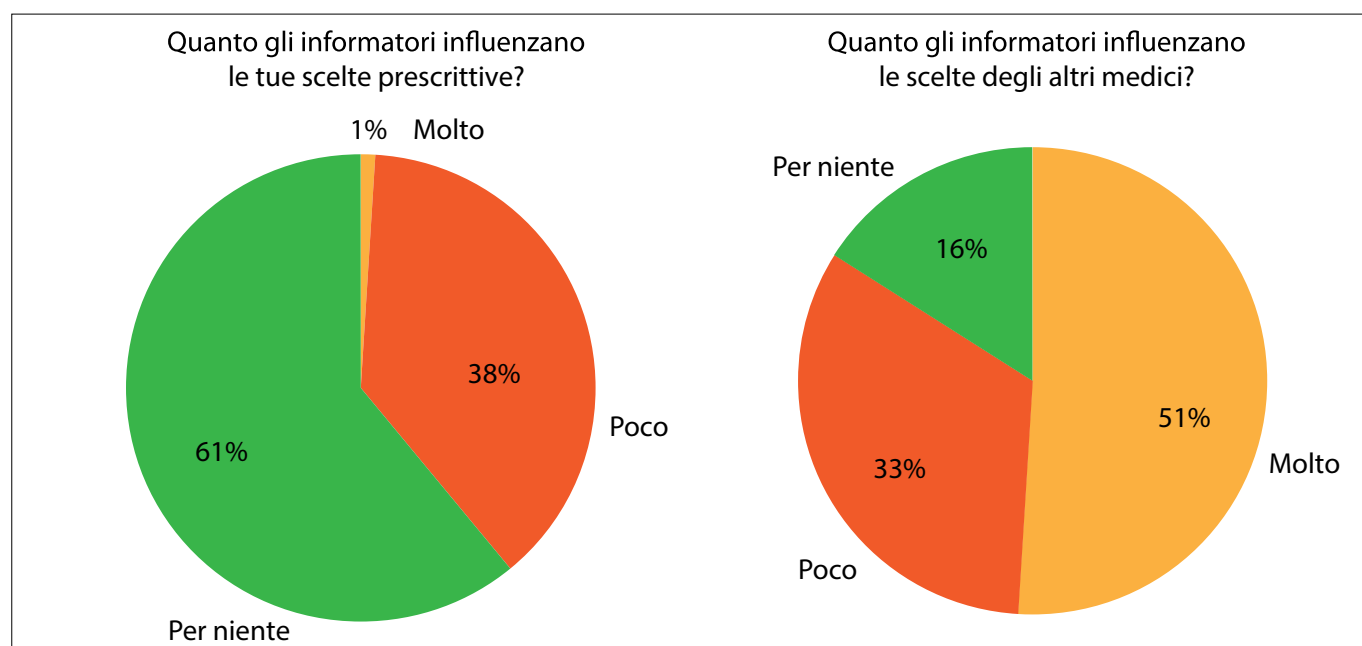


Figura 1: Gli informatori influenzano le scelte prescrittive? Solo l'1% dei medici risponde "sì" riferendosi a se stesso, ma il 51% risponde sì riferendosi ad un collega. I medici considerano sé stessi immuni dall'influenza commerciale ma siamo tutti influenzabili dalla pubblicità. Steinman MA et. *Am J Med* 2001;110(7):551-7

Verso la fine dell'equità di accesso al sistema sanitario italiano?

GIANFRANCO DOMENIGHETTI

Università della Svizzera Italiana

Per corrispondenza:
gianfranco.domenighetti@usi.ch

L'equità di accesso ad un sistema sanitario è un importante determinante della salute e una pietra miliare sul difficile percorso che conduce alla giustizia sociale. Uno studio che abbiamo condotto nel 2010¹ ha confrontato la prevalenza di cittadini italiani e britannici che hanno dichiarato di aver interamente pagato di tasca propria prestazioni sanitarie (ad esclusione dei farmaci e delle cure odontoiatriche) che avrebbero potuto ottenere gratuitamente o a minor costo dai rispettivi servizi sanitari nazionali.

I due paesi hanno entrambi un sistema che si dichiara universalista, equo, di accesso essenzialmente gratuito e finanziato tramite la fiscalità generale.

Come si spiega la differenza tanto vistosa tra i due paesi illustrata nel grafico?

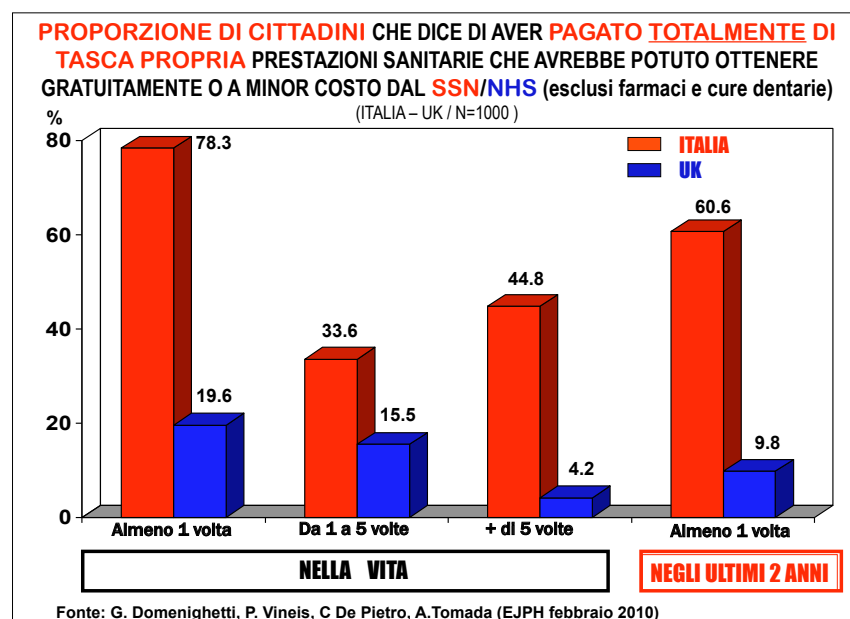
In Italia hanno risposto di aver totalmente pagato almeno una volta nel corso della vita l'accesso a prestazioni medico-sanitarie circa l'80% dei cittadini italiani (il 45% per oltre cinque accessi) e il 60% lo ha fatto negli ultimi due anni. Le corrispondenti percentuali di prevalenza per i cittadini britannici erano del 20%, 4% e di circa 10% per gli ultimi due anni. L'importante differenza nella prevalenza tra i due paesi di cittadini che hanno pagato inte-

gralmente "out of pocket" prestazioni che avrebbero potuto ottenere gratuitamente o a minor costo dai rispettivi servizi sanitari nazionali (SSN/NHS) sembra essere dovuta all'adozione di due diverse politiche intese a risolvere il problema delle liste di attesa per l'accesso alle prestazioni ospedaliere elettive che caratterizzano i due sistemi sanitari.

Il NHS ha scelto un modello fondato su incentivi dove i medici non hanno diritto, contrariamente all'Italia, ad avere una pratica privata all'interno del servizio pubblico. Un'offerta complementare è stata negoziata con il settore privato per l'acquisto di prestazioni chirurgiche elettive, ma lasciando intatta la gratuità d'accesso per tutti i pazienti NHS e riducendo così significativamente dell'85% le liste di attesa. L'Italia ha invece dato nel 1999 un impulso significativo alla creazione all'interno degli ospedali pubblici di un accesso parallelo tramite il diritto dato a tutti i medici del servizio pubblico di esercitare la libera professione all'interno del SSN (intramoenia), creando così un "binario" privilegiato d'accesso (senza o con più brevi liste d'attesa e con una più estesa possibilità di scelta) per i cittadini disposti a pagare l'intera prestazione di tasca propria creando così un problema importante rispetto all'equità d'accesso ed alla solidarietà all'interno del servizio sanitario pubblico tra cittadini disposti (o indotti) a pagare e quelli che non lo sono. Ne consegue che il mantenimento di lunghe liste d'attesa è funzionale e congeniale al mantenimento e alla promozione della via privilegiata d'accesso pagante al sistema pubblico. La logica conseguenza sarà un allungamento delle liste dovuto al fatto che i cittadini che pagano godono sempre di una precedenza, creando una disparità d'accesso difficile da giustificare sul piano dell'equità.

Bibliografia

1. Domenighetti G., Vineis P., De Pietro C., Tomada A. Ability to pay and equity in access to Italian and British National Health Systems. *European Journal of Public Health* (Advance Access Published February 8, 2010).



Seveso dopo 40 anni: Storia e insegnamenti di un disastro ambientale.

■ Introduzione

Cronistoria

Sabato 10 luglio 1976 alle ore 12,37 il disco di sicurezza di un reattore dell'ICMESA (di proprietà Hoffmann-La Roche tramite Givaudan) esplose facendo fuoriuscire una nube tossica che si diresse verso Sud da Meda a Seveso, Cesano Maderno, Desio, Seregno, Bovisio.

Il lunedì i lavori in fabbrica ripresero regolarmente, e soltanto il 20 luglio arrivò la comunicazione da parte della Roche sulla presenza di TCDD nella nube fuoriuscita a causa dello scoppio. Il 22 arriva la risposta sulle analisi di alcuni campioni di terreno inviati all'azienda per gli esami. Nel frattempo erano comparsi i primi casi di cloracne, sintomo caratteristico di una intossicazione acuta. Molti animali domestici (mucche, conigli, galline, pecore, cani, gatti) erano già morti. Alla conclusione delle indagini i dati diffusi dalla Regione Lombardia contano 193 casi di cloracne e 2.953 decessi di animali. Molti abitanti della zona, supportati da un comitato scientifico popolare formato da medici e studenti in medicina formatosi nel frattempo, pensavano che i casi fossero più numerosi.

La zona inquinata veniva mappata attraverso misure di TCDD (tetraclorodibenzodiossina) nel suolo; si definivano tre zone a differente concentrazione: la zona A, ad alta concentrazione, la zona B a media concentrazione, e la zona R, di rispetto. Nella zona A, che comprendeva 706 abitanti, le concentrazioni di diossina nel terreno variavano da 580,4 a 15,5 microgrammi al metroquadrato; nella B (4.613 abitanti) le concentrazioni nel terreno andavano da 4,3 a 1,7 microgrammi. La zona R, con 30.774 abitanti, aveva concentrazioni di diossina nel terreno da 1, 4 a 0,9 microgrammi³⁹.

Anche questa suddivisione è stata all'epoca molto contestata dalla popolazione. L'argomento sarà ripreso più avanti; va notato comunque, che i dati illustrati da Pastorelli presentano un curioso salto di concentrazione fra la zona A e la B: dal minimo in zona A di 15,5 microgrammi metroquadrato a un massimo di 4,3 microgrammi metroquadrato in zona B.

Il commissario straordinario per Seveso, che agiva per conto delle autorità nazionali e regionali, decise di evacuare la zona A, giudicata troppo pericolosa. Seguì la bonifica della zona A. Furono realizzate due enormi vasche all'interno delle quali furono posti i 276.800 metri cubi di materiali provenienti dalla decorticazione dell'intera zona, dalla demolizione sia dello stabilimento ICMESA che delle case più vicine. In una decina di anni i contenitori furono, poi, ricoperti di nuovo terreno e tutta la zona A fu rimboschita; ora è sede di un parco chiamato "bosco delle querce". L'area B non fu bonificata. Gli interventi si limitarono a trattamenti di tipo agricolo (aratura), nella speranza che la diossina degradasse per opera dei raggi del sole per fotodegradazione. Nella zona R ci si limitò a fornire consigli di igiene alla popolazione³⁹.

Nelle dichiarazioni di ICMESA e nei successivi processi fu dichiarato che si erano liberati complessivamente nello scoppio circa 300-600 grammi di TCDD. Queste stime variano moltissimo; in letteratura la stima più elevata è di 34 KG³⁸.

■ Le conoscenze prima del 1976

Un dato era ben noto prima della data dell'incidente di Seveso: Se, durante la

EDOARDO BAI

Presidente di ISDe Milano

Per corrispondenza:
edoardobai@me.com

produzione di 2,4,5 triclorofenolo si superano i 230 °C, la TCDD si forma in quantità notevoli. Altri incidenti simili erano già accaduti in diverse parti del mondo, ne elenchiamo i più noti, legati alla produzione di triclorofenolo.

- 1949, Monsanto: due casi di cloracne fra gli operai
- 1963: fuoriuscita di TCDD (da 30 a 200 gr.) nello stabilimento della Philips Duphar di Amsterdam. 29 casi di cloracne. Lo stabilimento fu demolito, i residui cementati furono seppelliti al largo delle Azzorre.
- 1964: USA, Dow Chemical, Michigan 60 operai colpiti da cloracne.
- 1968: Bolsover, Derbyshire: un impianto pilota per la produzione di triclorofenolo della Coalite & Chemical co. scoppia per aumento della temperatura. Muore un chimico, 79 operai subiscono danni più o meno gravi.

Per chi desiderasse un elenco completo, questi esempi sono tratti da un articolo di Leoci, Nebbia e Notarnicola comparso sulla rivista "La Chimica in Italia."

Che la produzione di triclorofenolo fosse pericolosa era ben noto, tanto che molte aziende ne interruppero la produzione. Erano segnalati in letteratura anche numerosi incidenti legati alla produzione e all'utilizzo dell'esaclorofene, che si produce dalla reazione del triclorofenolo con la formaldeide, e dall'utilizzo di un diserbante, il 2,4,5-T o acido triclorofenossiacetico.

L'esaclorofene era un brevetto della Givaudan, casa madre dell'ICMESA, scaduto nel 1965³⁶. Il più grave incidente causato da questa sostanza è avvenuto in Francia, nel 1972: una partita di Talco Morhange della ditta Setico, trattato con esaclorofene come disinfettante, probabilmente per un anomalo dosaggio durante la confezione, conteneva il 6% del disinfettante, anziché l'usuale 3%. Morirono ben 41 neonati trattati col talco³⁷. Il diserbante 2,4,5, triclorofenossiacetico, anch'esso derivato dal triclorofenolo, è stato il prodotto di scelta per il trattamento delle risaie. Ma è divenuto notissimo anche al pubblico non specialistico, perché utilizzato a scopo bellico in Vietnam dagli Stati Uniti, con il nome di agente orange. La tossicità del diserbante e dell'esaclorofene ha una comune origine: la produzione di triclorofenolo a temperature che comportano la formazione di impurezze contenenti TCDD.

Gli effetti di questa sostanza erano studiate da tempo, per esempio da Alan Poland, che dimostrò come la diossina fosse il più potente induttore enzimatico esistente. A lui si deve la scoperta di un meccanismo importante che ne spiega la pericolosità: la induzione dell'Aryl Hidrocarbon Hydrossylase e l'induzione del citocromo P-450. All'università olandese di Wageningen si studiavano gli effetti sulla sintesi delle porfirine. Infine, erano conosciute anche le proprietà di interferente endocrino, con alterazione della funzione tiroidea, del metabolismo glicidico e dello sviluppo sessuale e del sistema nervoso centrale e periferico.

■ La gestione del disastro

Nonostante le conoscenze disponibili all'epoca

dell'incidente e che abbiamo appena illustrato, la gestione da parte delle autorità regionali e nazionali è stata caratterizzata da improvvisazione, incompetenza e, per molti abitanti della zona, malafede.

Fu nominato un commissario ad acta, e furono istituite commissioni scientifiche per la sorveglianza sanitaria, per i controlli epidemiologici e per la mappatura dell'inquinamento. La sorveglianza sanitaria degli abitanti della zona A, quella più inquinata, fu affidata al professor Fara, allora direttore della cattedra di igiene dell'università di Milano. Non fu elaborato nessun piano programmatico, né garantito o stimolato l'accesso alle prestazioni. Gli esami eseguiti furono del tutto aspecifici, per nulla mirati al rischio, ignorando i dati di letteratura che segnalavano danni neurologici, porfirie cutanea tarda, induzione enzimatica, effetti teratogeni, alterazioni della funzionalità tiroidea. I risultati dei primi accertamenti furono presentati al pubblico in una infuocata assemblea nel Comune di Seveso. Fu un disastro per le Autorità presenti, Fara venne duramente contestato e fu costretto a dimettersi.

Ancora più maldestra fu l'indagine su aborti e malformazioni. I dati furono raccolti da personale incompetente e i questionari, già compilati, andarono in parte perduti. Molte persone avevano abbandonato i luoghi dell'incidente, e non erano più rintracciabili. Altre, visto che l'aborto era ancora proibito, erano ricorse a interventi clandestini o si erano operate presso la clinica Mangiagalli, dove il primario ginecologo, dr. D'Ambrosio, operava apertamente le donne di Seveso.

La suddivisione delle aree di rischio A, B, R, costruita artificialmente, non ha seguito l'effettiva distribuzione dell'inquinamento del territorio, per ragioni amministrative ed istituzionali, ed anche per la innegabile difficoltà di procedere ad evacuazioni di popolazioni troppo numerose e difficili da gestire. Ciò ha reso difficile, se non impossibile, la valutazione degli effetti sia acuti che cronici. Alcuni dati giustificano questa affermazione: i casi di cloracne ufficialmente riconosciuti sono stati 42 nella zona A, 82 casi in zona B ed R, e 51 casi al di fuori dei confini della zona R; i confini della zona A seguono esattamente il tracciato di una superstrada, come se il vento si fosse arrestato per la presenza di una barriera invisibile, e avesse impedito il trasporto della TCDD nei popolosi quartieri posti a confine; le case popolari Fanfani ad esempio, furono classificate in zona di rispetto; nonostante ciò, una ricerca effettuata dal Comitato scientifico popolare (una organizzazione di volontariato) con l'ausilio della università di Wageningen ha riscontrato una alterazione del pattern delle protoporfirine nel 64% degli abitanti.

■ Sorveglianza epidemiologica

La sorveglianza sanitaria fu affidata successivamente alla Clinica del Lavoro dell'università di Milano e all'istituto neurologico Besta. Purtroppo, la suddivisione delle aree di rischio A, B, R, palesemente errata, non ha permesso di ricostruire la coorte degli esposti. Inoltre, aggiungendo

difficoltà a difficoltà, larga parte della popolazione a rischio si era allontanata dalla zona ed era difficilmente rintracciabile.

Nonostante ciò, in tempi successivi molta attenzione è stata dedicata alla ricostruzione della coorte dei residenti all'epoca del disastro, e sono state avviate indagini prospettiche sulla mortalità e sulla incidenza dei tumori, confrontando la zona A e B con la zona R e con una ulteriore zona di riferimento. Le indagini furono affidate alla Clinica del Lavoro di Milano, che relazionò periodicamente sui risultati.

In occasione del 40° anniversario dell'incidente, sono stati presentati i risultati aggiornati del monitoraggio, dal 1976 al 2013 per la mortalità²⁹, e dal 1977 al 2012 per l'incidenza²⁸.

Per la mortalità i risultati del monitoraggio, in sintesi, sono i seguenti:

Donne: eccesso di mortalità per i tumori linfomatoepoietici; zona A: RR=1,82, CI 0,68-4,87. 4 casi; zona B RR= 1,51, CI 0,97-2,36. 20 casi. Eccesso per BPCO; zona B: RR=1,83, CI 1,13-2,97. 17 casi. Eccesso per ipertensione; zona A: RR=3,20, CI 1,66-6,17. 9 casi. Eccesso per diabete; zona A: RR=2,09, CI 0,87-5,05. 5 casi; zona B: RR=1,69, CI 1,13-2,54. 94 casi; zona R: RR 1,39, CI 1,18-1,65. 161 casi.

Uomini: Aumentate le morti per cardiopatie ischemiche; zona A: RR=1,90, CI 0,98-3,65. 9 casi; altre malattie cardiache; zona A: RR=1,96, CI 1,02-3,78. 9 casi. Per i maschi in zona B la mortalità per tutti i tumori risulta elevata nel periodo 20-29 anni dopo l'incidente. Zona B: RR=1,71, CI 1,11-2,63. 21 casi.

Questi i risultati per lo studio di incidenza:

Nei primi 30 anni dopo l'incidente aumenta l'incidenza dei tumori linfatici ed ematopoietici; Zona A, maschi: RR=1,18, 4 casi; femmine: RR=1,87, 5 casi. Zona B, maschi RR=1,28, 30 casi; femmine RR=1,50, 25 casi. Incidenza elevata per entrambi i sessi per Ca del retto in zona B: RR=1,39, CI 1,00-1,92, 39 casi.

L'incidenza del tumore al seno nelle donne è aumentata solamente nel periodo 10-19 anni dopo l'incidente. Zona A: RR=1,63, CI 0,73-3,63.

Prima della presentazione di questi dati, che costituiscono l'ultimo aggiornamento del monitoraggio affidato alla Clinica del Lavoro, erano apparsi altri articoli che relazionavano incidenza e mortalità a 15-20 e 25 anni di distanza dall'incidente^{5,8,9,16}. I dati non si discostano da quelli più sopra presentati; va ricordato che il tumore al seno risulta aumentato solo nella zona A (804 abitanti) e mai nella zona B (5.941 abitanti), mentre nel report sulla mortalità 1976-1996 viene riportato un aumento della mortalità per tutti i tumori (RR=1,3 nelle zone A e B. Questo dato riportato negli abstract è contraddetto nelle tabelle allegate all'articolo, dove non si riscontra alcun aumento). Va anche segnalato, sempre nella stessa pubblicazione²⁰, che nella zona R furono riscontrati 9 casi di sarcoma delle parti molli, un raro tumore che la letteratura riporta correlato all'esposizione a diossina.

In un articolo pubblicato in precedenza³⁰ vengono riepilogati gli effetti acuti e cronici riscontrati in 20

anni di follow-up. Elenchiamo in sintesi quanto vi si può leggere.

- Cloracne fra i bambini di 3-14 anni diagnosticati fino ad aprile 1977. 42 casi in zona A, 8 casi in zona B, 63 casi in zona R, 51 casi fuori dalla zona R. A riprova ulteriore della fallacia della divisione delle zone a rischio.
- Aumento dell'incidenza e/o della mortalità per i tumori del sistema emolinfopoietico, del sistema digestivo, della tiroide, dei sarcomi.
- Effetti non cancerogeni sul sistema cardiocircolatorio, endocrino (diabete) e riproduttivo (inversione del rapporto maschi/femmine con prevalenza di nati femmine).
- Segni clinici ed elettrofisiologici di coinvolgimento del sistema nervoso periferico, senza nessuna chiara alterazione patologica.
- Nessun effetto per quanto riguarda malformazioni e aborti spontanei.

Su quest'ultimo punto gli stessi autori sottolineano che i dati sono falsati da bias importanti: "In assenza di dati individuali di esposizione, può essersi verificata una misclassificazione dell'esposizione perché il livello di esposizione all'interno della stessa zona non è stato omogeneo e può variare considerevolmente; in più, la residenza ufficiale non coincide necessariamente con la presenza reale nell'area al momento dell'incidente."

■ Altri studi sugli effetti dell'esposizione a TCDD

Nel corso degli anni, sono stati effettuati molti studi sugli effetti della diossina, sia sugli animali che sull'uomo. In parte, essi sono stati resi possibili dall'esistenza di una raccolta di campioni di siero conservata a -30 gradi e derivata dai prelievi effettuati subito dopo l'incidente fra la popolazione residente. Purtroppo, questi campioni riguardano soltanto le zone A e B. Elenchiamo molto brevemente alcuni risultati di questi studi.

- La diossina è un interferente endocrino, con effetti principalmente estrogenici. Quanto osservato su alligatori delle paludi di Miami, inquinate da hormon disruptors (nascono quasi esclusivamente femmine), si è verificato anche a Seveso. Si inverte il rapporto maschi/femmine alla nascita, con una prevalenza di femmine rispetto ai maschi. Anche il riscontro di un aumento dei casi di diabete mellito, specie fra le donne, è ascrivibile alle attività di interferente endocrino, come i supposti effetti sul sistema cardiocircolatorio.
- L'effetto più preoccupante legato alla interferenza con il sistema endocrino è quello sulla tiroide. In un articolo del 2008 viene illustrato uno studio sui nati da madri in età fertile durante l'incidente. I nati da madri che abitavano in zona A hanno elevate concentrazioni di TSH (OR 6,6 rispetto ai controlli); i nati dalle donne che abitavano in zona B mostrano aumenti meno significativi, con OR pari a 1,79. Il dato è preoccupante perché l'ormone tiroideo svolge un ruolo importante nello sviluppo del feto e del bambino, in particolare per quel che riguarda il tubo neurale²⁷.

- Uno studio effettuato sui campioni di sangue di donne residenti a Seveso all'epoca dell'incidente²⁴ modifica in parte le conclusioni delle indagini di incidenza effettuate in precedenza. Furono esaminati i campioni di sangue di 833 donne residenti nell'area nel 1976, di età compresa fra 0 e 40 anni. Fu studiata la relazione fra incidenza dei tumori e livelli di TCDD nel sangue, con follow-up nel 2008. Sono stati riscontrati 66 tumori. Il Rischio Relativo associato ad un livello dieci volte accresciuto (rispetto ai livelli più bassi) di TCDD nel siero è pari a 1,80, con CI 95% 1,29-2,52. Per il tumore della mammella RR=1,44 CI 0,89-1,33. I livelli di diossina riscontrati 30 anni prima erano associati nel 2008 ad un aumento statisticamente significativo di tutti i tumori, nelle donne fortemente esposte. Nessuna differenza fra zona A e B, contrariamente ai riscontri precedenti, che concludevano per un aumento non significativo di tutti i tumori soltanto nella zona A (RR 1,63). Aumento importante anche per il tumore della mammella.
- Uno studio particolare ha riguardato l'azione della diossina sulla traslocazione "14;18", che rappresenta un evento cruciale nella linfomagenesi e la si ritrova in oltre il 70% dei linfomi NH centrofollicolari e con minor frequenza in altri istotipi. La traslocazione non può ritenersi, comunque, patognomonica di malattia, in quanto è presente anche nei linfociti circolanti di individui in buona salute.
- La diossina deprime il sistema immunitario. A conferma delle prime osservazioni di Alan Poland, si precisa il ruolo del recettore AhR, le cui alterazioni modificano anche il comportamento del sistema immunitario³¹. Non viene confermata invece l'induzione del P-450.
- La diossina altera permanentemente la qualità della spermatogenesi^{32, 33}.
- Nelle donne può provocare endometriosi³⁴.
- E' stata trovata un'associazione inversa non significativa tra concentrazione nel siero materno di TCDD nel 1976 e peso alla nascita. Tale associazione è risultata più forte tra i primi nati post-esplosione³⁵.

■ Conclusioni

Si manifesta perplessità per quanto affermato in occasione delle commemorazioni del 40° anniversario del disastro provocato dall'ICMESA (Wired, 10 luglio 2016), e cioè che nelle zone limitrofe dell'incidente, dal 1976 al 2013 non si sarebbe riscontrato un aumento della mortalità generale e dell'incidenza di tumori maligni. Nei primi anni si sarebbe notato un aumento della mortalità per affezioni respiratorie e patologie cardiovascolari, patologie ascrivibili anche a stress conseguente all'incidente. Sarebbero stati riscontrati 20 casi in più di neoplasie ematologiche e aumenti, meno importanti, della mortalità per diabete e per tumori alla mammella e al colon retto.

Questo modo di presentare le conseguenze dell'incidente sottovaluta gli effetti che pure sono stati riscontrati e ignora che la maldestra gestione delle autorità

regionali non ha permesso di organizzare correttamente i protocolli di indagine. La individuazione delle differenti zone di pericolo non tiene conto del fatto che gli effetti sanitari acuti si sono manifestati ben oltre i confini delimitati dalle zone A e B, coinvolgendo sia la zona R che aree contigue. Questa constatazione è importante, perché nelle zone più inquinate il numero di esposti è di molto inferiore al numero di abitanti nelle altre zone; poche centinaia in zona A, qualche migliaio in zona B e decine di migliaia in zona R e territori limitrofi.

Tutte le indagini effettuate sulla base di confronti fra le diverse zone sconfiggono questo vizio di origine perché le zone non corrispondono affatto alle reali esposizioni. Per fortuna, recentemente è stato possibile eseguire ricerche sulla base dei livelli di TCDD nel siero delle persone che sono state visitate all'epoca dell'incidente. Infatti prelievi di sangue sono ancora disponibili perché conservati a meno trenta gradi dal 1976. Le indagini eseguite confrontando livelli differenti di TCDD nel siero mettono in luce un quadro molto più preoccupante, mentre alcuni effetti sono presenti tuttora, a distanza di 40 anni nei soggetti nati dopo l'incidente, in particolare quelli legati alla capacità della diossina di interferire con il sistema endocrino.

Il lavoro di Warmer, Mocarelli e collaboratori del 2011 mette in luce un importante aumento della frequenza di tutti i tumori, nelle donne che avevano i valori più alti di diossina e abitavano, al momento dell'incidente, nelle zone A e B, pari all'80%.

Alterazioni della qualità del seme maschile e dell'attività tiroidea sono ancora presenti dopo trent'anni dall'incidente.

La sottovalutazione del rischio sanitario legato alla diossina è pericolosa perché ritarda gli interventi di prevenzione sanitaria, necessari per eliminare le esposizioni legate, solo per fare alcuni esempi, all'inquinamento da discariche nella terra dei fuochi, allo smaltimento dei rifiuti tramite incenerimento, alla produzione di acciaio: la diossina è ancora rintracciabile in concentrazioni sensibili nelle uova di galline allevate a terra, in alcune partite di mozzarella di bufala, e addirittura nel latte materno.

Si segnala con forza il pericolo derivante dalla ipotizzata realizzazione della strada Pedemontana nel tratto che attraversa le zone B ed R. Come abbiamo più sopra ricordato, queste zone non sono state bonificate, ragione per cui la TCDD si trova ancora in quei terreni, fino a profondità di 60 cm. Le analisi effettuate lungo il tracciato della futura Pedemontana dalla società Autostrada Pedemontana Lombardia nel periodo aprile-giugno 2008 (non pubblicate) mostrano un superamento del limite di inquinamento da diossine per aree industriali (0,0001 microg. per kg. di sostanza secca) su ben dieci carotaggi. Concentrazione massima riscontrata 0,188 microgrammi, percentuale di TCDD fino al 99%. La costruzione della strada comporterebbe lo sbancamento di milioni di metri cubi di terreno, con il rischio che l'incubo di Seveso si ripresenti ancora.

• Si ringraziano quanti hanno collaborato alla stesura di questo articolo.

Bibliografia

1. Steenland K, Bertazzi P, Baccarelli A and Kogevinas M Dioxin Revisited: Developments Since the 1997 IARC Classification of Dioxin as a Human Carcinogen *Environ Health Perspect* 112:1265–1268 2004
2. IARC Monographs www.thelancet/oncology vol 10 Dec 200
3. Rabitti P *Diossina la verità nascosta* Ed Feltrinelli 2012
4. Smith AH and Lopipero P. Invited Commentary: How Do the Seveso Findings Affect Conclusions Concerning TCDD as a Human Carcinogen? *Am. J. Epidemiol.* Vol. 153, No. 11 2001
5. Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Pesatori AC. Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the "Seveso accident". *Epidemiology*;8(6):646-52. Nov 1997
6. Landi MT, Needham LL, Lucier G, Mocarelli P, Bertazzi PA, Caporaso N. Concentrations of dioxin 20 years after Seveso. *Lancet*; 349(9068):1811. Jun 21, 1997
7. Landi MT, Consonni D, Patterson DG Jr, Needham LL, Lucier G, Brambilla P, Cazzaniga MA, Mocarelli P, Pesatori AC, Bertazzi PA, Caporaso NE. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin plasma levels in Seveso 20 years after the accident. *Environ Health Perspect*;106(5):273-7. May 1998
8. Bertazzi PA, Pesatori AC, Bernucci I, Landi MT, Consonni D. Dioxin exposure and human leukemias and lymphomas. Lessons from the Seveso accident and studies on industrial workers. *Leukemia*;13 Suppl 1:S72-4. Apr 1999
9. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C and Pesatori AC Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-Year Mortality Study *Am J Epidemiol*;153:1031–44. 2001
10. Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson DG Jr, Bonzini M, Pesatori AC, Caporaso N, Landi MT. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ Health Perspect*;110(12):1169-73. Re-view. Dec 2002
11. Landi MT, Bertazzi PA, Baccarelli A, Consonni D, Masten S, Lucier G, Mocarelli P, Needham L, Caporaso N, Grassman J. TCDD-mediated alterations in the AhR-dependent pathway in Seveso, Italy, 20 years after the accident. *Carcinogenesis*;24(4):673-80. Apr 2003
12. Baccarelli A, Pesatori AC, Masten SA, Patterson DG Jr, Needham LL, Mocarelli P, Caporaso NE, Consonni D, Grassman JA, Bertazzi PA, Landi MT. Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population-based study in Seveso, Italy. *Toxicol Lett*;149(1-3):287-93. Apr 1, 2004
13. Baccarelli A, Pesatori AC, Consonni D, Mocarelli P, Patterson DG Jr, Caporaso NE, Bertazzi PA, Landi MT. Health status and plasma dioxin levels in chloracne cases 20 years after the Seveso, Italy accident. *Br J Dermatol*;152(3):459-65. Mar 2005
14. Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, Wesselink A, Samuels S, Signorini S, Eskenazi B. Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso women's health study. *Environ Health Perspect*. ;121(8):906-11. doi: 10.1289/ehp.1206113. Aug 2013
15. Baccarelli A, Hirt C, Pesatori AC, Consonni D, Patterson DG Jr, Bertazzi PA, Dölken G, Landi MT. t(14;18) translocations in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy. *Carcinogenesis*;27(10):2001-7. Oct 2006
16. Consonni D, Pesatori AC, Zocchetti C, Sindaco R, D'Oro LC, Rubagotti M, Bertazzi PA. Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *Am. J. Epidemiol*; 167: 847-858; 2008
17. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Milani S, Limonta G, Bertona M, Signorini S, Tramacere P, Colombo L, Crespi C, Brambilla P, Sarto C, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect*. ;116(1):70-7 Jan 2008
18. Julia R. Barrett, MS, Window for Dioxin Damage: Sperm Quality in Men Born after the Seveso Disaster *ELS Environ Health Perspect*; 119(5): A219. May 2011
19. Wesselink A, Warner M, Samuels S, Parigi A, Brambilla P, Mocarelli P, Eskenazi B. Maternal dioxin exposure and pregnancy outcomes over 30 years of follow-up in Seveso. *Environ Int*. ;63:143-8. doi: 10.1016/j.envint.2013.11.005. Feb 2014
20. Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. *Environ Health*. ;8:39. Sep 15, 2009
21. Baccarelli A, Giacomini SM, Corbetta C, Landi MT, Bonzini M, Consonni D, Grillo P, Patterson DG, Pesatori AC, Bertazzi PA. Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin. *PLoS Med*. ;5(7):e161. Jul 29, 2008
22. Chevrier J, Warner M, Gunier RB, Brambilla P, Eskenazi B, Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and thyroid hormone levels in the Seveso Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. ;180(5):490-8. Sep 1, 2014
23. M. Warner Serum concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's health study *Environ Health Perspect*. vol 110 n7; 2002
24. Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Eskenazi B. Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*. ;119(12):1700-5. Dec 2011
25. The Effects of Thyroid Hormone Level and Action in Developing Brain: Are These Targets for the Actions of Poly-chlorinated Biphenyls and Dioxins? Ellen S. Sher et al.
26. Molecular Pharmacology January 1980 vol. 17 no. 1 86-94. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Segregation of Toxicity with the Ah Locus. Alan Poland, Edward Glover.
27. Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin, *PLOS*, 29 luglio 2008. Andrea Baccarelli et al.
28. Cohort study of the population exposed to dioxin after the Seveso, Italy accident: cancer incidence results, 1977-2012. Pesatori et al.
29. Cohort study of the population exposed to dioxin after the Seveso, Italy accident: mortality results, 1976-2013.
30. Short and long term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso Accident", *Industrial Health* 2003, 41, 127-138, Pesatori et al.
31. *Environ Health Perspect*. 2002 Dec; 110(12): 1169–1173. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. Andrea Baccarelli, Paolo Mocarelli et al.
32. P. Mocarelli et al. (Environmental health, 2008): Dioxin exposure, from infancy through puberty produces endocrine disruption and affects human semen quality.
33. P. Mocarelli et al. : Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality; *environ*. 2011.
34. *Environmen. Health persp*. 1993; 101, 7. - Oxford Journals, volume 12: Dioxin concentrations in women with endometriosis.
35. Wesselink A, Warner M, Samuels S, Parigi A, Brambilla P, Mocarelli P, Eskenazi B. Maternal dioxin exposure and pregnancy outcomes over 30 years of follow-up in Seveso. *Environ Int*. 2014 Feb; 63:143-8.
36. N.Wade. Hexachlorophene: FDA. Temporizes on brain damaging chemical. *Science* 19 nov.1971; vol. 174, issue 4011, pp.805-807
37. Benito Leoni, Giorgio Nebbia e Luigi Notarnicola: industria e ambiente, il caso Seveso. *Industria e ambiente: La chimica in Italia*
38. (Di Domenico A, Cerlesi S, Ratti S : A two-exponential model to describe the vanishing trend of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD) in the soil of Seveso, Northern Italy. *Chemosphere*, 1990; 20: 1559-66).
39. Giuseppe Pastorelli (Analisi di rischio ed esperienze nell'area di Seveso, Fondazione Lombardia per l'Ambiente, 16/01/2012.) Documento originale, non pubblicato.

Pesticidi e contaminanti emergenti nelle acque.

PIETRO PARIS,
DANIA ESPOSITO,
EMANUELA PACE

Istituto Superiore per la Protezione e la
Ricerca Ambientale – ISPRA

Per corrispondenza:
pietro.paris@isprambiente.it

Riassunto

Dal rapporto ISPRA (edizione 2016) emerge una contaminazione diffusa da pesticidi nelle acque superficiali e in quelle sotterranee. Manca ancora, però, un quadro completo della situazione nazionale, specialmente nel centro-sud del paese, dove le indagini sono ancora largamente inadeguate. La tendenza a partire dal 2003 indica d'altra parte un aumento della diffusione territoriale della contaminazione e del numero di sostanze trovate.

Le informazioni sulla presenza nelle acque di contaminanti emergenti sono sporadiche e non consentono valutazioni di rischio adeguate. È prevedibile, per il grande numero di sostanze in uso, una diffusa contaminazione da sostanze finora non adeguatamente considerate dalle norme e non incluse nei programmi di monitoraggio. L'effetto di molte di queste sostanze sugli organismi viventi, d'altra parte, è spesso poco noto. Le azioni avviate a livello istituzionale europeo sono tuttora limitate e non sufficienti a controllare le numerose possibili fonti di rilascio.

Parole chiave:

pesticidi, monitoraggio nelle acque, contaminanti emergenti, silossani, farmaci.

■ Introduzione

Nella relazione vengono presentati i dati sulla contaminazione dedotti dal rapporto nazionale pesticidi nelle acque dell'ISPRA¹ (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale). Viene inoltre affrontato il tema dei contaminanti emergenti, chiarendo il senso

del termine, analizzando le problematiche di alcune delle principali tipologie di sostanze che rientrano nella definizione e illustrando quanto si sta facendo a livello istituzionale europeo sul tema.

■ Pesticidi

Concepiti per combattere organismi ritenuti dannosi, i pesticidi possono comportare effetti negativi per tutte le forme di vita. In seguito all'uso, possono lasciare residui nell'ambiente e nei prodotti agricoli, con un rischio per l'uomo e per gli ecosistemi. Sono usati in agricoltura (prodotti fitosanitari) ma anche in altri impieghi (biocidi).

L'ISPRA realizza il rapporto nazionale pesticidi nelle acque nell'ambito dei compiti stabiliti dal decreto 22 gennaio 2014 (Piano di Azione Nazionale per l'utilizzo sostenibile dei pesticidi).

L'edizione 2016 si riferisce alle indagini del biennio 2013-2014. Nel 2014, in particolare, queste hanno riguardato 3.747 punti di campionamento e 14.718 campioni, dove sono state cercate complessivamente 365 sostanze diverse.

Il risultato indica un'ampia diffusione della contaminazione. Pesticidi sono presenti nel 63,9% dei 1.284 punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 31,7% dei 2.463 punti delle acque sotterranee. Sono state trovate 224 sostanze diverse, un numero sensibilmente più alto che in passato (erano 175 nel 2012). Le concentrazioni sono in genere basse (frazioni di µg/L), ma gli effetti delle sostanze si possono manifestare anche a questi livelli. Il 21,3% dei punti delle acque superficiali e il 6,9% di quelli delle acque sotterranee hanno

concentrazioni superiori ai limiti di legge.

Il monitoraggio è ambientale e non è finalizzato al controllo delle acque potabili, ma, queste ultime, spesso sono prelevate dagli stessi corpi idrici. In caso di contaminazione, pertanto, si rende necessario operare interventi di depurazione. La normativa comunitaria, d'altra parte, richiede la "protezione dei corpi idrici individuati al fine di impedire il peggioramento della loro qualità per ridurre il livello della depurazione necessaria alla produzione di acqua potabile".

Si trovano più gli erbicidi per l'utilizzo diretto sul suolo e un trasporto più rapido nei corpi idrici superficiali e sotterranei in seguito alle precipitazioni. Si segnala in particolare la presenza degli erbicidi triazinici, del metolaclor e del glifosate. Quest'ultima sostanza, uno degli erbicidi più utilizzati a livello nazionale, è tuttora cercata solo in Lombardia e Toscana. È aumentata, però, la presenza di fungicidi e insetticidi, soprattutto per la maggiore efficacia del monitoraggio. Diffusa è la presenza di insetticidi neonicotinoidi, in particolare l'imidacloprid, considerati fra i principali responsabili della perdita di biodiversità e della moria di api (Fig. 1).

La contaminazione è più diffusa nella pianura padano-veneta. Questo dipende largamente dal fatto che le indagini sono generalmente più rappresentative nelle regioni del nord. Nell'area, infatti, si concentra circa il 60% dei punti di monitoraggio dell'intera rete nazionale. Nel resto del paese la copertura territoriale è spesso limitata, o del tutto assente, specialmente per le acque sotterranee, così come è limitato il numero delle sostanze cercate (Fig. 2). Al calo delle vendite, segnalato dall'I-STAT² a partire dai primi anni 2000, non corrisponde una diminuzione della contaminazione delle acque, che continua a crescere sia in termini territoriali che di sostanze rinvenute (Fig. 3).

L'UE dispone di una regolamentazione in materia di pesticidi fra le più avanzate, tuttavia i dati di monitoraggio dimostrano che le valutazioni preventive e le misure messe in atto per evitare impatti negativi non sono sempre adeguate. La valutazione dell'esposizione ambientale, in particolare, fatta generalmente su scenari ipotetici idealizzati, non sembra rappresentativa delle situazioni reali di un uso su larga scala delle sostanze. Altro aspetto critico è la valutazione di pericolo, in particolare per alcune sostanze considerate "senza soglia" di sicurezza. Fra queste ci sono le sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione (CMR), le sostanze persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT), e gli interferenti endocrini (IE). Tali sostanze sono ormai vietate nei pesticidi, ma siamo lontani dal conoscere quante siano quelle ancora sul mercato. Questo è vero in modo particolare per gli interferenti endocrini, in quanto mancano ancora criteri di identificazione condivisi, e questa avviene con valutazioni caso per caso.

Rilevante è, inoltre, la presenza di miscele di sostanze. Rispetto al passato è aumentato il numero medio di sostanze nei campioni, e sono state trovate fino a 48 sostanze contemporaneamente. La tossicità di una miscela è sempre più alta di quella dei singoli componenti³. La valutazione del rischio, tuttavia, considera le singole sostanze e non c'è una valutazione dell'esposizione multipla. Questa, d'altra parte, è molto difficile da effettuare per le lacune conoscitive sugli effetti e perché non si può prevedere a priori la composizione delle miscele nell'ambiente. Si deve, pertanto, tenere conto che l'uomo e gli altri organismi sono spesso esposti generalmente a diverse sostanze, mettendo in

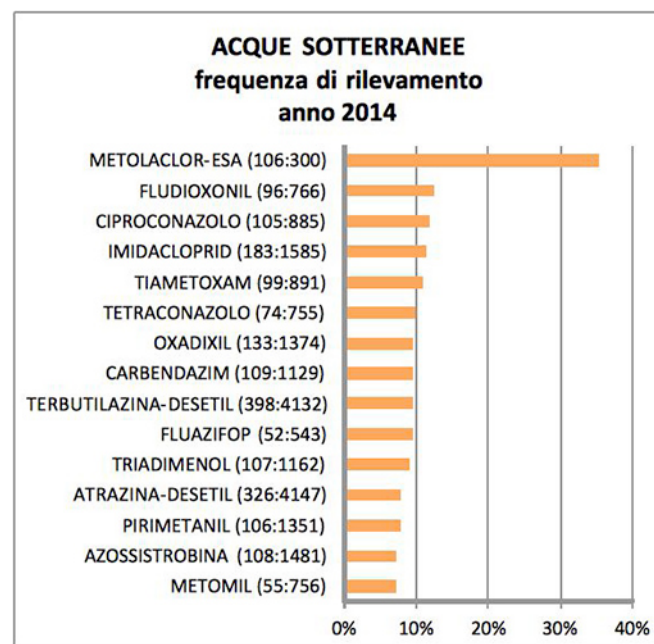
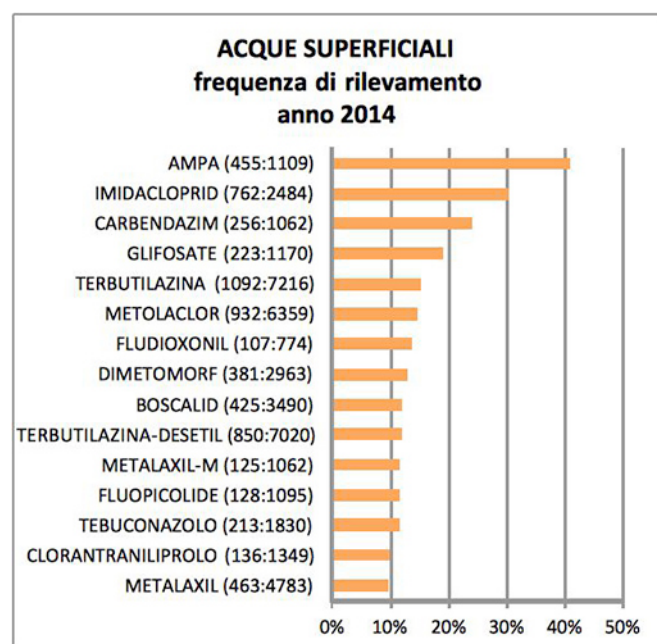


Figura 1: Sostanze più trovate nelle acque superficiali e sotterranee nel 2014.

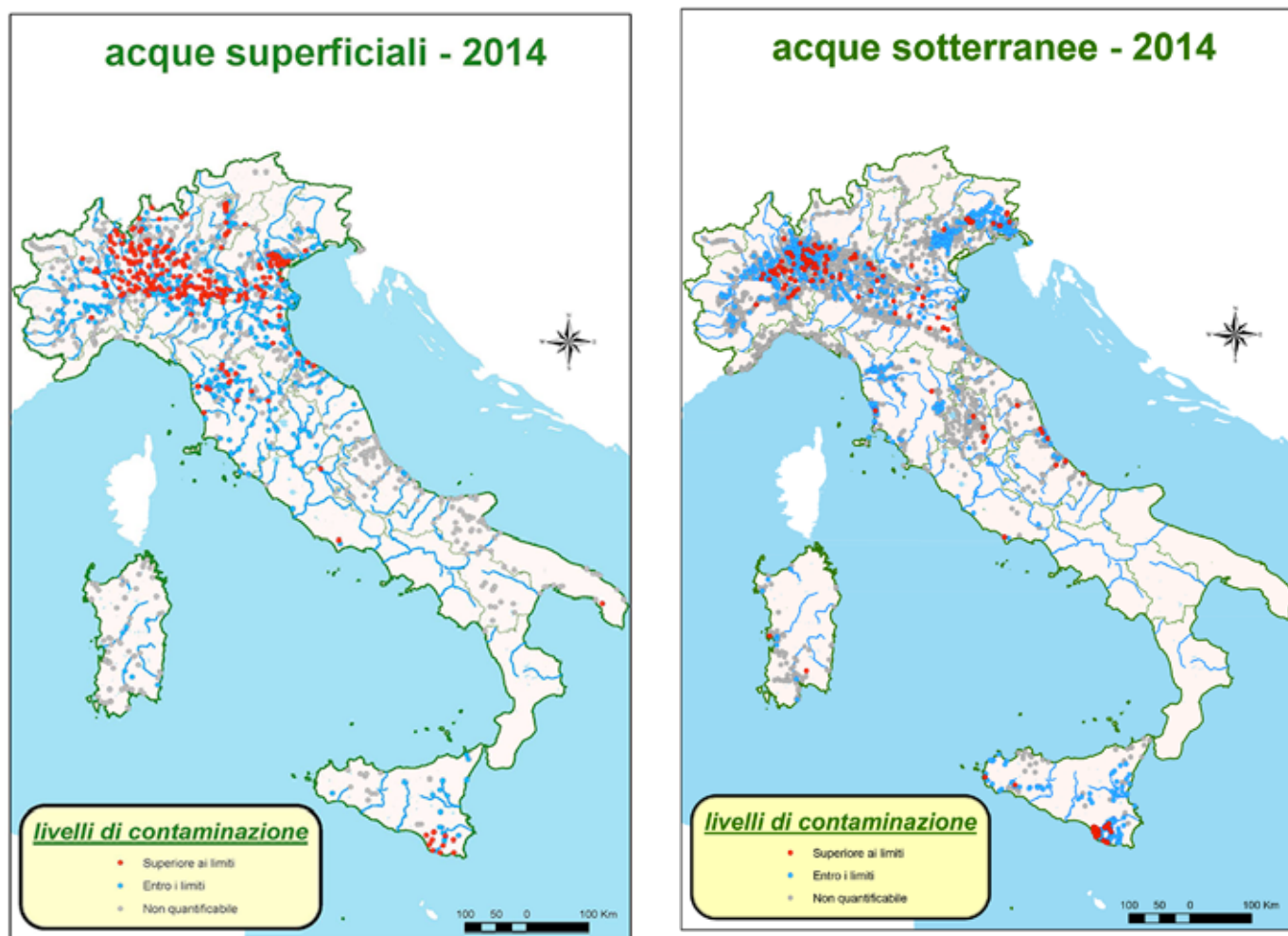


Figura 2: Livelli di contaminazione, anno 2014.

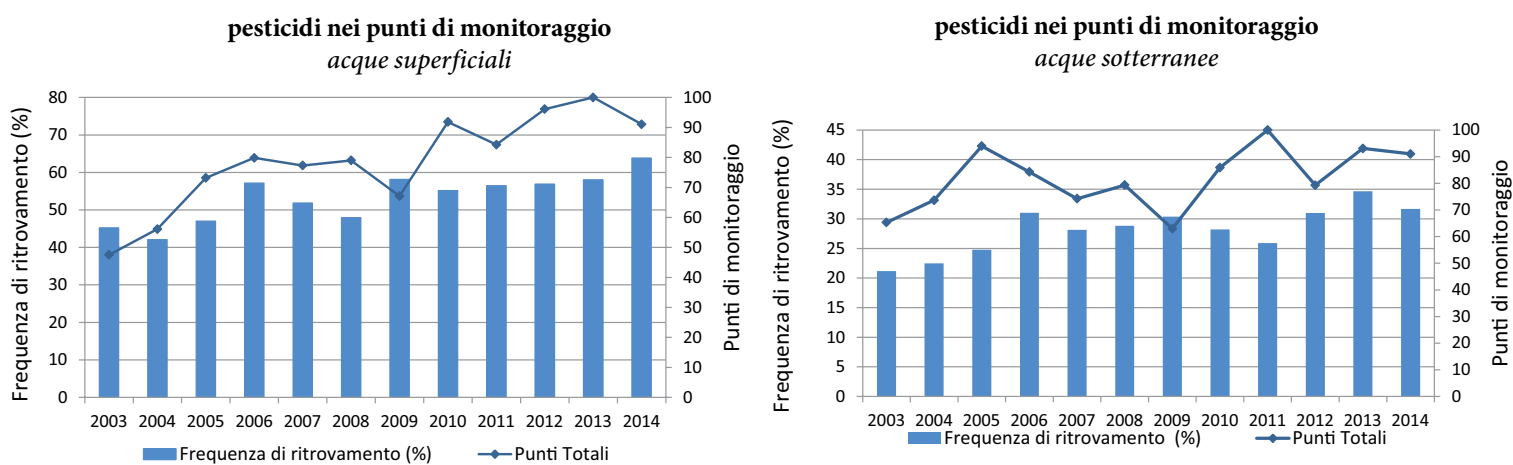


Figura 3: La frequenza dei pesticidi nei punti di monitoraggio (istogramma) aumenta in modo pressoché regolare con l'estensione della rete (curva continua): numero di punti normalizzato a 100.

atto un approccio più cautelativo in fase di autorizzazione.

■ Contaminanti emergenti

I contaminanti emergenti sono sostanze chimiche che non hanno standard regolamentari e non sono incluse nei programmi di monitoraggio di routine. La presenza nell'ambiente di possibili contaminanti finora non considerati è molto probabile, poiché il numero di sostanze chimiche attualmente prese in considerazione è piccolo rispetto a quelle in uso, con stime che parlano di circa 100.000 sostanze e una continua immissione sul mercato di composti nuovi. Secondo l'Agenzia europea per l'ambiente esistono rischi potenziali dovuti a contaminanti emergenti, sia per le caratteristiche intrinseche di pericolosità, sia per i livelli di concentrazione. Senza dati di monitoraggio sufficienti, tuttavia, è impossibile effettuare valutazioni di rischio.

Di seguito alcune delle principali categorie di contaminanti emergenti:

- Farmaci per uso umano e veterinario: antidepressivi, antibiotici, fattori di crescita, ormoni
- Interferenti endocrini: estrogeni sintetici, androgeni, pesticidi capaci di modulare le funzioni ormonali
- Inquinanti organici persistenti (POPs)
- prodotti per la cura personale (PCP): creme, fragran-

ze sintetiche, detergenti

- Nanomateriali.

La relazione è necessariamente limitata ad alcune tipologie, dove le informazioni sono più abbondanti e dove più si concentra l'attività svolta istituzionalmente dagli autori.

I **farmaci** non sono generalmente del tutto metabolizzati. Uomo e animali sono, con le escrezioni, la principale fonte di inquinamento (il 70-80% del totale), le altre emissioni sono industriali, lo smaltimento improprio o illegale. Per numero di sostanze (circa 4.000 ingredienti attivi) e quantità utilizzate (EU 10.500 ton/anno) i farmaci pongono un problema rilevante. Le concentrazioni nell'ambiente sono generalmente basse ($\mu\text{g/L}$), ma le molecole sono estremamente attive anche a livelli molto bassi. Inoltre c'è un rilascio continuo e gli organismi acquatici, in particolare, sono esposti per tutta la vita. Indagini dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri⁴ hanno rivelato la presenza di farmaci in alcuni fiumi e nelle acque potabili della Lombardia. Nelle acque di Po, Lambro e Adda sono stati trovati antibiotici (lincomicina, eritromicina), antitumorali (ciclofosfamide), antinfiammatori (ibuprofen), diuretici (furosemide), antiipertensivi, atenololo, e inoltre bezafibrato, ranitidina, spiramicina. Sono stati trovati, inoltre, diazepam e clofi-

Sostanza		Funzione
17-Alpha-ethinylestradiol		Estrogeni (ormoni)
17-Beta-estradiol, Estrone		
Diclofenac		Analgesico
2,6-Ditert-butyl-4-methylphenol		Antiossidante (prodotti per la cura personale)
2-Ethylhexyl 4-methoxycinnamate		
Macrolide antibiotics	Erythromycin	Antibiotici
	Clarithromycin	
	Azithromycin	
Methiocarb		Insetticidi
Neonicotinoids	Imidacloprid	
	Thiacloprid	
	Thiamethoxam	
	Clothianidin	
	Acetamiprid	
Oxadiazon		Erbicidi
Tri-allate		

Tabella 1: elenco di controllo delle sostanze da sottoporre a monitoraggio a livello dell'Unione.

brato nelle acque potabili di Lodi e tracce di diazepam in quelle di Varese.

Nel 2015 la UE ha adottato la prima Watch List di sostanze da sottoporre a monitoraggio nell'ambito della Direttiva quadro acque (DQA). I risultati saranno utili ai fini della possibile inclusione nell'elenco delle sostanze prioritarie della DQA. La lista comprende farmaci per uso umano e veterinario, prodotti per la cura personale e pesticidi (Tab. 1).

I silossani octamethylcyclotetrasiloxane (D4) e decamethylcyclopentasiloxane (D5) sono utilizzati per la produzione di polimeri, nei **prodotti per la cura personale** (PCP), nei detergenti. Sono prodotti in alti volumi, si stima che in Europa le quantità siano comprese fra 100.000-1.000.000 ton/anno. Le sostanze sono state riconosciute come "estremamente preoccupanti" per le proprietà PBT. Hanno caratteristiche che determinano il trasporto e l'accumulo anche a grande distanza dal punto di rilascio; possono essere responsabili di effetti di lungo termine attraverso la catena alimentare. Per queste sostanze non c'è una concentrazione sicura, l'obiettivo è eliminare/minimizzare le emissioni. L'UE ha adottato una restrizione nei PCP di tipo immediatamente lavabile come bagnoschiuma e shampoo. La restrizione, tuttavia incide solo su una piccola parte delle quantità prodotte (< 1.000 ton/anno).

■ Conclusioni

Dal rapporto ISPRA emerge una contaminazione diffusa da pesticidi nelle acque superficiali, la cosa desta ancora più preoccupazione se si considera che in larghe aree del paese il monitoraggio è assente o inadeguato. Lo studio della tendenza indica, d'altra parte, un aumento della diffusione territoriale della contaminazione e del numero di sostanze trovate, proporzionale all'incremento di efficacia del monitoraggio.

I pesticidi sono fra le sostanze chimiche meglio normate in Europa, ma il monitoraggio indica che le valutazioni in sede di autorizzazione e le misure di mitigazione del rischio previste non sono sempre adeguate a limitare l'inquinamento.

Analizzando la questione dal punto di vista ambientale, appare critica la valutazione dell'esposizione fatta in sede preventiva, così come la stima della persistenza ambientale. Il monitoraggio, infatti, dimostra come la contaminazione si può protrarre per tempi molto lunghi e, specialmente nelle acque sotterranee, è difficilmente reversibile. Altro aspetto rilevante è la presenza di miscele di sostanze e l'inadeguatezza delle conoscenze e delle norme riguardo al rischio da esposizione multipla. Le informazioni sulla presenza nelle acque di contaminanti emergenti sono sporadiche e non consentono valutazioni di rischio adeguate. È prevedibile, tuttavia, a causa del grande numero di sostanze in uso, una diffusa presenza di sostanze chimiche, finora non considerate dalle norme e non incluse nei programmi di monitoraggio svolti di routine. Anche l'effetto di molte di queste sostanze sugli organismi viventi è spesso poco noto. Le azioni avviate a livello istituzionale europeo sono tuttora limitate e non sufficienti a controllare le numerose possibili fonti di rilascio.

Bibliografia

1. Rapporto nazionale pesticidi nelle acque – dati 2013-2014. Edizione 2016 ISPRA Roma, Rapporti 244/2016. <http://www.isprambiente.gov.it/it/temi/rischio-ed-emergenze-ambientali/rischio-sostanze-chimiche-reach-prodotti-fitosanitari/rapporto-nazionale-pesticidi-nelle-acque>
2. La distribuzione per uso agricolo dei prodotti fitosanitari. Edizione 2015 ISTAT Roma.
3. Backhaus, T. et al. Hazard and Risk Assessment of Chemical Mixtures under REACH - State of the Art, Gaps and Options for Improvement. Swedish Chemicals Agency 2010, Order No. 510 968.
4. Zuccato E. et al., Inquinamento da farmaci: le evidenze. R&P 2007; 23: 67-73; 113-118 (I e II parte) IRFMN Milano, 2007

Aspetti emergenti nella valutazione tossicologica degli interferenti endocrini.

Riassunto

Gli interferenti endocrini hanno la capacità di alterare l'omeostasi del sistema endocrino causando effetti avversi sulla salute riproduttiva, lo sviluppo prenatale e l'infanzia. Tuttavia le evidenze scientifiche debbono ancora tradursi in linee guida internazionali per valutare effetti poco studiati ma cruciali per la valutazione del rischio, come le alterazioni dello sviluppo prepuberale, la predisposizione allo sviluppo di tumori, quali testicolo e mammella, e soprattutto la sindrome metabolica. Un monitoraggio sistematico per tali effetti è di particolare importanza per ridurre i rischi associati all'esposizione alle tante sostanze per cui i dati tossicologici sono limitati o di nuova immissione sul mercato.

Parole chiave:

Interferenti endocrini, infanzia, promozione tumorale, sindrome metabolica

Come è oramai noto, la caratteristica che accomuna l'eterogeneo gruppo di sostanze denominato "interferenti endocrini" –IE– (v. area tematica dedicata nel sito dell'Istituto Superiore di Sanità <http://www.iss.it/inte>) è la capacità di alterare, attraverso svariati meccanismi e bersagli, il funzionamento del sistema endocrino, ovvero della complessa rete di segnali che regola il funzionamento e, soprattutto, lo sviluppo di altri sistemi (riproduttivo, nervoso, immunitario, osseo, ecc.). Questa "interferenza", spesso in assenza di una conclamata tossicità, (ad esempio, molti IE non sono mutageni né teratogeni) causa effetti avversi insidiosi sulla salute, il cui tipo ed entità sono modulati dalla fase del ciclo vi-

tale e dal genere. Le attuali conoscenze indicano che l'omeostasi degli steroidi e della tiroide, quindi la salute riproduttiva, lo sviluppo prenatale e l'infanzia, sono i principali bersagli degli effetti degli IE.

Dopo una ventina d'anni di ricerca -anche italiana- e di attenzione da parte delle agenzie internazionali si può affermare, senza tema di smentite, che sugli IE vi è un complesso di conoscenze che permette di identificare queste sostanze e di agire per ridurre l'esposizione. Gli IE comprendono contaminanti persistenti e capaci di bioaccumulo (ad es. policlorobifenili –PCB–, polibromodifenileteri –PBDE–, composti perfluoroalchilici), alcuni gruppi di pesticidi (ad es., mancozeb e simili, triazine) nonché sostanze diffuse in prodotti di uso quotidiano (il caso del bisfenolo A –BPA– nei biberon, opportunamente vietato in Europa dal 2011, è stato dibattuto anche a livello di grande pubblico). L'esposizione a IE, soprattutto nel periodo prenatale, è un fattore di rischio per la salute riproduttiva maschile e femminile: un uso intelligente degli studi tossicologici sperimentali *in vitro* e *in vivo* permette di studiare meccanismi e bersagli riproduttivi degli IE nonché di identificare sostanze chimiche con caratteristiche di IE prima dell'immissione in commercio¹. Accanto alla salute riproduttiva, lo sviluppo neuro-comportamentale è un bersaglio fondamentale per le numerose sostanze (pesticidi, PBDE, PCB) con effetti sulla tiroide o sulla segnalazione neuroendocrina. In effetti, considerando il ruolo fisiologico del sistema endocrino, è evidente che gli IE possono avere molteplici bersagli, oltre al sistema riproduttivo.

Passando dagli effetti all'esposizione,

ALBERTO MANTOVANI*
FRANCESCA BALDI**

*Dirigente di Ricerca

**Collaboratore tecnico

Per corrispondenza:
alberto.mantovani@iss.it

Legenda

PCB: policlorobifenili

PBDE: polibromodifenileteri

DEHP: dietil esil-2-etil-ftalato

CAR: Constitutive Androstane Receptor

PXR: Peroxisome proliferator activated receptor

PPAR: Peroxisome proliferator activated receptor

NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptors

SEM: semicarbazide

LXR: Liver X Receptor

molta attenzione hanno ricevuto gli IE capaci di bioaccumulo: contaminanti lipofili noti (PCB, diossine) e meno noti ma attualmente almeno altrettanto diffusi come i PBDE (ritardanti di fiamma bromurati limitati in Europa solo dal 2004) sono capaci di dare luogo a un misurabile e persistente “carico corporeo” nella popolazione generale, anche in assenza di specifiche sorgenti di emissione. Un aspetto differente che sta assumendo sempre maggiore importanza è l'esposizione “aggregata” alla stessa sostanza attraverso diverse fonti (alimenti, polvere domestica, arredi, prodotti di consumo, ecc.); infatti, anche gli IE “non persistenti” ma ubiquitari, in quanto continuamente immessi nell'ambiente, possono dare una avvertibile dose interna: gli studi del progetto italiano PREVIENI hanno dimostrato che la popolazione italiana adulta è sottoposta ad una esposizione diffusa a due plasticizzanti “non persistenti”, il BPA ed il dietil esil-2-etil-ftalato (DEHP)². Accanto all'esposizione aggregata, emerge l'esposizione “cumulativa” a sostanze diverse presenti nella stessa matrice, come i residui multipli di pesticidi negli alimenti di origine vegetale³; in questo caso, le conoscenze scientifiche indicano un'azione sommatoria (additiva) fra sostanze con lo stesso effetto nello stesso organo/tessuto anche se con struttura e meccanismi di azione diversi. Ad esempio, numerosi pesticidi mostrano un effetto inibitorio sulla tiroide, con meccanismi quali l'interferenza con lo iodio, l'aumento del catabolismo degli ormoni tiroidei o l'alterata funzionalità dei tireociti: questi diversi meccanismi confluiscono nell'ipofunzionalità tiroidea, con un'azione che le conoscenze attuali indicano come additiva.

Vi sono numerosi aspetti della tossicologia degli IE che sono ancora insufficientemente indagati; anche nello stesso ambito della salute riproduttiva occorre approfondire ulteriormente gli effetti degli IE sulla prostata-ghiandola a diretta regolazione androgena, essenziale per la fertilità e sito di cancerogenesi- nonché il ruolo in patologie complesse della riproduzione femminile come la policistosi ovarica e l'endometriosi. In un ambito più generale, un acceso dibattito riguarda la capacità degli IE di dare effetti avversi a dosi molto basse -analogamente alle sostanze mutagene- nonché di avere effetti avversi differenti a diversi livelli di esposizione (c.d. curve dose-risposta “non-monotoniche”). È verosimile che queste problematiche riceveranno risposte quando vi sarà una piena ed esaustiva caratterizzazione degli effetti degli IE, identificando i processi che dalle interazioni molecolari portano alle manifestazioni cliniche⁴. Nei paragrafi successivi verranno discussi alcuni aspetti che sono emersi recentemente come cruciali per una nuova, più ampia e più aggiornata valutazione degli IE: a) gli effetti in età pediatrica, b) il ruolo degli IE come promotori tumorali, c) il ruolo degli IE nella Sindrome Metabolica.

■ IE in età pediatrica

L'esposizione prenatale a IE ha giustamente ricevuto la massima attenzione per il ruolo cruciale della regola-

zione endocrina nello sviluppo prenatale. È stata data, però, molta meno attenzione agli effetti dell'esposizione diretta dei bambini, dallo svezzamento alla fase puberale, nonostante sia anche questa una fase dove avvengono critici processi di crescita e maturazione funzionale orchestrati dal sistema endocrino⁵. I dati, ancora limitati, mostrano come l'esposizione a IE in età pediatrica può essere importante. Ad esempio, un recente studio su bambine italiane condotto dal nostro Istituto e dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma) ha mostrato che i livelli di PBDE nel siero (indicatore del carico corporeo) non sono inferiori, e spesso sono più alti dei livelli riscontrati nell'infanzia in studi internazionali. Tali livelli erano direttamente correlati con l'età e il BMI (body mass index) delle bambine (un dato atteso in contaminanti liposolubili che bioaccumulano) e, soprattutto, erano significativamente maggiori nelle bambine con telarca precoce rispetto ai controlli della stessa età⁶: per contro non appariva una significativa modulazione del carico corporeo da PBDE da parte dell'alimentazione o dello stile di vita delle bambine o delle madri. Tuttavia i dati disponibili indicano un'esposizione aggregata per i PBDE, anche se certi alimenti (latticini, pesci grassi, ecc.) giocano il ruolo maggiore. I PBDE attivano due recettori (CAR e PXR) coinvolti nel metabolismo (e catabolismo) degli ormoni steroidi e tiroidei: studi sperimentali con esposizione alimentare diretta di animali prepuberi indicano che bersagli importanti per i PBDE in età pediatrica possono essere lo sviluppo neurocomportamentale, il bilancio degli ormoni steroidi, la tiroide, il fegato e il sistema immunitario.

Un altro esempio è la semicarbazide (SEM): la SEM è improvvisamente diventata motivo di preoccupazione a seguito di un allarme europeo (2004-5) sul suo rilascio dai sigillanti dei tappi dei contenitori in vetro di alimenti per l'infanzia. Visti i limitati dati tossicologici, il nostro Istituto ha studiato gli effetti dell'esposizione a SEM nel ratto prepubere, osservando che la sostanza è più tossica che nell'adulto: gli effetti principali sono la inibizione delle cartilagini di accrescimento, le alterazioni della tiroide e dell'ovaio, il ritardo della pubertà femminile e l'anticipo della pubertà maschile, e alterazioni nel bilancio sierico degli steroidi, un quadro che indica la SEM come un probabile IE. Il meccanismo per gli effetti della SEM nel ratto prepubere è l'antagonismo nei confronti dei NMDAR (N-methyl-d-aspartate receptors), che evidentemente è in grado di indurre una cascata di effetti endocrino-riproduttivi e che si è andato ad aggiungere, come componente inedito, ai diversi meccanismi con cui gli IE possono danneggiare la maturazione prepuberale⁷. In complesso, l'esposizione diretta del bambino a IE (alimenti, acqua, suolo, polvere domestica, ecc.) può essere importante ed ha aspetti specifici sullo sviluppo post-natale (tiroide, immunità, crescita corporea, ritardo/accelerazione della pubertà); in particolare merita attenzione la finestra pre- e peripuberale fase di rapidi cambiamenti orchestrati dagli ormoni in maniera specifica per i due sessi⁸. Nonostante le crescenti evidenze, le agenzie internazionali riconoscono che il bambino è

esposto in maniera diversa e spesso maggiore rispetto all'adulto, ma mancano ancora un consenso su come valutare e predire gli effetti di IE ed altri contaminanti in questa fase dello sviluppo.

■ IE come promotori tumorali

Un certo numero di esperti legati alle "buone vecchie tradizioni" contestano l'alto livello di preoccupazione suscitato dagli IE perché in massima parte queste sostanze non rientrano fra i cancerogeni genotossici (al contrario di benzene, aflatossine, acrilamide, arsenico, ecc.) che sono, per definizione, i contaminanti per cui non è definibile una "soglia" di tossicità.

In realtà le evidenze scientifiche non consentono di liquidare in modo così semplicistico l'importanza degli IE come promotori tumorali, in particolare ove si considerino gli effetti sulla istogenesi (differenziazione/proliferazione) di alcuni tessuti bersaglio. L'esempio paradigmatico è rappresentato dalla Sindrome da Disgenesia testicolare. L'esposizione prenatale attraverso la dieta e/o l'ambiente a IE con effetti estrogenici e/o antiandrogeni porta ad un aumentato rischio di ipospadia e criptorchidismo alla nascita (il bersaglio primario sono le cellule di Leydig, con un effetto antiandrogeno relativamente a breve termine) mentre nell'adulto si osserva un calo della qualità del seme maschile ed un aumentato rischio di seminomi (il bersaglio sono, in questo caso, le cellule di Sertoli, mediante un'azione prevalentemente di agonismo estrogenico). In particolare, il rischio di seminoma è associato alla deficiente differenziazione/attività delle cellule del Sertoli: questo provoca la presenza nell'epitelio seminifero di gruppi di gonociti indifferenziati che persistono sino all'età adulta e rappresentano il *locus minoris resistentiae* per l'insorgenza del cancro testicolare. L'esistenza della Sindrome è confermata da dati epidemiologici, anche basati su banche biologiche, da modelli sperimentali e dalla definizione di *Adverse Outcome Pathways*⁴. Gli effetti degli IE sulla predisposizione al rischio di cancro mammario sono stati anche evidenziati da studi sperimentali sul BPA, additivo delle plastiche in polycarbonato e diffusamente presente nell'ambiente: questa sostanza molto discussa e per cui si prevedono drastiche restrizioni d'uso in Europa si lega ai recettori estrogeni, ma anche al recettore androgeno. Studi su roditori (in fase prenatale oppure prepuberale) hanno mostrato come il BPA alteri l'istogenesi dell'epitelio duttale mammario con aumentata proliferazione e ritardo di differenziazione: alterazioni che suggeriscono una vulnerabilità maggiore a successivi insulti *cancerogeni*⁸. Anche in questo caso all'aumento di dati che indicano la possibile importanza di un effetto degli IE sullo sviluppo che aumenti la predisposizione al cancro, fa riscontro il ritardo nell'elaborazione di linee guida internazionali aggiornate e coerenti per valutare tale rischio.

■ IE e sindrome metabolica

Il "convitato di pietra" del dibattito sugli IE è sinora il principale singolo gruppo di patologie su base endo-

crino-metabolica: il diabete e l'obesità nel quadro della "sindrome metabolica". Eppure, gli indizi che suggeriscono una importante associazione sono numerosi; ad esempio, anni fa, abbiamo studiato sul roditore la capacità del plasticizzante DEHP, considerato un IE antiandrogeno e tossico per la riproduzione, di alterare lo sviluppo funzionale epatico. Il DEHP è oramai in via di drastica limitazione e sostituzione in Europa, ma è ancora diffuso nell'ambiente²: la sostanza agisce come IE interagendo con recettori (Peroxisome proliferator-activated receptor –PPAR-, Pregnane X Receptor –PXR-) coinvolti nella sintesi e metabolismo di lipidi e steroidi. Nel ratto neonato e prepubere esposto in gravidanza a dosi di DEHP apparentemente "non tossiche" si osservava una ritardata maturazione dell'epatocita, sia in termini di bilancio proliferazione/differenziazione sia, soprattutto, in termini di bilancio glucidi/grassi, con accumulo intracellulare di lipidi⁹. Anche se le conseguenze per la salute umana di questi ed altri dati sperimentali sono da verificare, le alterazioni del metabolismo epatico (in particolare la steatosi non alcolica) hanno certamente un ruolo nella sindrome metabolica.

La più completa analisi delle evidenze sull'associazione fra IE e sindrome metabolica è stata recentemente presentata in un articolo *open access* frutto di una collaborazione internazionale coordinata dal U.S. National Institute of Environmental Health Sciences e con un consistente contributo italiano¹⁰.

In estrema sintesi l'esposizione prenatale a diversi IE (ad es., BPA, idrocarburi policiclici aromatici) può avere un effetto obesogeno in quanto modifica il bilancio energetico e/o aumenta il tessuto adiposo e/o modifica la successiva risposta dell'organismo a diete ricche di grassi; inoltre, le stesse sostanze possono aumentare altre caratteristiche della obesità tipica della sindrome metabolica, quali insulino-resistenza e stato infiammatorio del tessuto adiposo. Come già accennato, inoltre, la steatosi non alcolica è una manifestazione dello stesso complesso patogenetico e numerosi IE, tra quelli sinora studiati, possono esservi coinvolti (oltre al DEHP, BPA, biocidi organostannici, contaminanti persistenti).

Una revisione critica dei dati individua una serie di bersagli e meccanismi da indagare ulteriormente, anche per sviluppare test di screening e biomarker: la risposta dell'ipotalamo ai segnali della adipogenesi (leptina, insulina), gli assi ipotalamo-ipofisi-surreni e ipotalamo-ipofisi-tiroide, gli effetti sul tessuto adiposo mediati da recettori nucleari (ad es., PPAR gamma), gli effetti sul metabolismo del glucosio da parte delle cellule beta pancreatiche (ad es., l'arsenico inorganico altera la secrezione di insulina) ed infine, specificamente per la steatosi non alcolica, la interazione fra contaminanti e il Liver X Receptor (LXR) che regola l'assorbimento ed il metabolismo dei grassi da parte dell'epatocita.

Anche in questo caso, le evidenze scientifiche devono ancora tradursi in linee guida internazionali per identificare le sostanze che possono causare effetti riconducibili alla sindrome metabolica: è evidente che la messa a punto di tali linee guida è importante soprattutto per uno screening sistematico delle sostanze meno studiate

o di nuova immissione sul mercato, al di là della ristretta cerchia dei “soliti sospetti”.

Considerando l'impatto sociosanitario della sindrome metabolica e la necessità di efficaci strategie di prevenzione primaria, questa sindrome può essere proposta come la massima priorità per aggiornare la valutazione tossicologica degli IE.

■ Conclusioni

Vi sono numerosi aspetti della tossicologia degli IE che sono ancora insufficientemente indagati, anche nello stesso ambito della salute riproduttiva, come il ruolo nelle patologie della prostata ed in importanti patologie femminili (policistosi ovarica, endometriosi). Gli aspetti che attualmente appaiono critici per aggiornare la valutazione del rischio e ridurre l'impatto sanitario di questi contaminanti sono gli effetti in età pediatrica, ed il ruolo come promotori tumorali e, soprattutto, come fattori di rischio nella Sindrome Metabolica. Alla ricerca in campo tossicologico si chiede di mettere a punto strategie per identificare i nuovi effetti critici, nonché biomarcatori predittivi da utilizzare in studi su popolazioni esposte a IE per la prevenzione precoce degli effetti, soprattutto sugli organismi in via di sviluppo.

Bibliografia

1. Solecki R, Bergman Å, Boobis A, Chahoud I, Degen G, Dietrich D, Greim H, Håkansson H, Hass U, Hu T, Jacobs M, Jobling S, Mantovani A, Marx-Stoelting P, Piersma A, Slama R, Stahlmann R, van den Berg M, Zoeller RT, Kortenkamp A. Scientific principles for the identification of endocrine disrupting chemicals - a consensus statement. *Archives of Toxicology* Oct 16 [in stampa] doi 10.1007/s00204-016-1866-9.
2. La Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, Perra G, Mancini FR, Marci R, Bordini G, Caserta D, Focardi S, Moscarini M, Mantovani A (2015). Exposure to endocrine disruptors and nuclear receptors gene expression in infertile and fertile men from Italian areas with different environmental features. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12: 12425-45.
3. European Food Safety Authority. Relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues. EFSA Journal:
4. EFSA Journal 2013;11(12):3472.
5. Adverse Outcome Pathways, Lorenzetti S, Marcocchia D, Mantovani A (2015). Biomarkers of effect in endocrine disruption: how to link a functional assay to an adverse outcome pathway. *Annals of the ISS* 51: 167-71.
6. Fucic A., Mantovani A (2014). Puberty dysregulation and increased risk of disease in adult life: possible modes of action. *Reproductive Toxicology* 44C: 15-22.
7. Deodati A, Sallemia A, Maranghi F, Germani D, Puglianiello A, Baldari F, Busani L, Mancini FR, Tassinari R, Mantovani A, Cianfarani S (2016). Serum Levels of Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Girls with Premature Thelarche. *Hormone Research in Pediatrics* 86: 233-9.
8. Maranghi F, Mantovani A (2012). Targeted toxicological testing to investigate the role of endocrine disruptors in puberty disorders. *Reproductive Toxicology* 33: 290-6.
9. Del Pup L, Mantovani A, Cavaliere C, Facchini G, Luce A, Sperlongano P, Caraglia M, Berretta M (2016). Carcinogenetic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers. *Oncology Reports* 36: 603-12.
10. Maranghi F, Lorenzetti S, Tassinari R, Moracci G, Tassinari V, Marcocchia D, Di Virgilio A, Eusepi A, Romeo A, Magrelli A, Salvatore M, Tosto F, Viganotti M, Antocchia A, Di Masi A, Azzalin G, Tanzarella C, Macino G, Taruscio D, Mantovani A (2010). In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects liver morphology and metabolism in post-natal CD-1 mice. *Reprod Toxicol* 29: 427-32.
11. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol*. 2016 Oct 17. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001. [in stampa]

Interferenti endocrini, ecosistemi e salute pubblica.

Riassunto

Nel Novembre 2016, organizzato da ISDE-Lombardia, si è tenuto a Milano-Università Bicocca il convegno "Interferenti endocrini, ecosistemi e salute pubblica. Attualità, rischi ambientali e implicazioni sociali di un problema emergente", con l'intento di dare un contributo scientifico e culturale utile a chiarire i punti salienti di una forma di inquinamento che non deve essere sottovalutata dalle istituzioni nazionali e internazionali, che hanno il precipuo compito di garantire la salubrità dei beni di consumo, la salute della popolazione e un ambiente di vita sano.

Viene proposta la definizione di interferente endocrino secondo l'OMS e avanzate alcune considerazioni sugli aspetti tossicologici e sulla diffusione che caratterizzano i composti con queste proprietà e che sono alla base del rischio per gli ecosistemi e quindi per l'uomo, e di conseguenza le problematiche aperte per la loro regolamentazione a livello europeo.

Parole chiave:

Interferenti endocrini, salute e ambiente.

Gli interferenti endocrini (EDC) costituiscono un aspetto importante dell'inquinamento chimico dell'ambiente naturale e, spesso, dei luoghi e degli oggetti della vita quotidiana. Eppure, ancora oggi, questa tematica viene sottovalutata.

Nel 2002, l'International Program on Chemical Safety, un programma congiunto di varie Agenzie delle Nazioni Unite, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha dato una definizione autorevole di un interferente endocrino come "Una sostanza o una miscela esogena che altera la funzione del sistema

endocrino e di conseguenza provoca effetti negativi sulla salute di un organismo intatto, o la sua progenie, o (sotto) popolazioni", definizione quindi assunta anche dalla Commissione Europea¹.

Gli interferenti endocrini sono un esempio paradigmatico dell'inquinamento da sostanze chimiche e di grande attualità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ci ricorda che la salute umana e la fauna selvatica dipendono dalla capacità di riprodursi e svilupparsi normalmente e che questa funzione fondamentale per la sopravvivenza della specie non è possibile senza un sistema endocrino sano². Afferma che nella popolazione umana è alta e crescente l'incidenza di disturbi e patologie legate al malfunzionamento del sistema endocrino, oltre che nelle popolazioni di fauna selvatica, nell'uomo.

Per esempio fino al 40% di giovani uomini, in alcuni paesi, hanno una bassa qualità dello sperma che riduce la loro capacità di generare figli; aumenta l'incidenza di malformazioni genitali, criptorchidismo e ipospadia; aumenta l'incidenza di parto prematuro e basso peso alla nascita; aumentano i disturbi neurocomportamentali associati alla disfunzione della tiroide nei bambini; sono aumentati nel corso degli ultimi 40-50 anni i tumori endocrini (seno, endometrio, ovaio, prostata, testicolo e tiroide); tende ad anticipare lo sviluppo del seno negli adolescenti che rappresenta un fattore di rischio per il cancro al seno; negli ultimi 40 anni è aumentata la prevalenza di obesità e diabete di tipo 2 (L'OMS stima che 1,5 miliardi di adulti in tutto il mondo sono in sovrappeso o obesi e che il numero con il tipo 2 diabete è aumentato da 153 a 347 milioni tra il 1980 e il 2008).

L'OMS ricorda anche che circa 800 sostanze chimiche sono note o sospettate di essere in grado di interferire con i recettori, la sintesi o la conversione degli

CELESTINO PANIZZA

Medico del Lavoro -
Coordinatore ISDE Lombardia

Per corrispondenza:
cele.panizza@gmail.com

ormoni.

In questo gruppo si collocano inquinanti classici, volutamente sintetizzati in passato la cui commercializzazione è cessata almeno in una parte del mondo, come DDT e PCB, ovvero sono contaminanti accidentali come le diossine e che persistono nelle matrici ambientali e nella catena alimentare e che sono persistenti e bioaccumulabili, regolati dalla Convenzione di Stoccolma sui POPs.

Gli EDC sono contaminanti ubiquitari (**figura 1**) che espongono la popolazione generale (oltre i lavoratori) nella vita quotidiana, in ambiente domestico; sono presenti nei prodotti cosmetici e per l'igiene personale, negli indumenti nei cibi per le modalità di processamento, conservazione ed imballaggio.

L'EFSA (2014) ha documentato che il 46,4% dei campioni di alimenti analizzati contiene almeno un pesticida che nel 28% è presente più di un pesticida (**figura 2**) e che in oltre il 4% dei campioni di alimenti analizzati sono presenti pesticidi riconosciuti per la loro proprietà di interferire con il sistema endocrino⁵. L'ISPRA nei suoi rapporti ricorda che i pesticidi sono contaminanti diffusi delle acque superficiali e profonde.

A questi casi di inquinamento diffuso si devono poi aggiungere le situazioni di "hot-spot", di inquinamento acuto, di siti contaminati come il caso dei poliliclorobifenili, o della contaminazione delle acque dal perfluorottano sulfonato (PFOS) e l'acido perfluorottanoico (PFOA) nel Veneto.

Classificazione	Esempi di agenti chimici
Composti chimici alogenati persistenti e bioaccumulabili	
Inquinanti organici persistenti (POP) (Convenzione di Stoccolma)	PCDD / PCDF, PCB, HCB, PFOS, PBDE, PBB, Clordano, Mirex, Toxafene, DDT / DDE, il lindano, endosulfan
Altri prodotti chimici persistenti e bioaccumulabili	HBCDD, SCCP, PFCAs (ad esempio PFOA), Octachlorostyrene, PCB, metil solfoni
Prodotti chimici meno persistenti e meno bioaccumulabili	
Plasticanti e altri additivi nei materiali e merci	Ftalati (DEHP, BBP, DBP, DINP), Trifenilfosfato, Bis (2-Ether-ylhexyl) adipato, n-Butylbenzene, Triclocarban, Butilidrossianisolo
Composti Policiclici Aromatici (PAC), compresi gli IPA	Benzo (a) pirene, Benzo (a) antracene, Pyrene, Antracene
Alogenati fenolici sostanze chimiche (HPC)	2,4-Diclorofenolo, Pentaclorofenolo, idrossi-PCB, idrossi-PBDE, Tetrabromobifenolo A, 2,4,6-tribromofenolo, Triclosan
Agenti chimici fenolici non alogenati (Non-HPC)	Bisfenolo A, Bisfenolo F, Bisfenolo S, Nonilfenolo, Octilfenolo, Resorcinolo
Pesticidi, prodotti farmaceutici e per la cura personale ingredienti del prodotto	
Pesticidi di uso corrente	2,4-D, Atrazina, Carbaril, Malathion, Mancozeb, Vinclozolin, Procloraz, Procimidone, Clorpirifos, Fenitrothion, Linuron
Farmaceutica, Fattori di crescita, e la cura personale Ingredienti del prodotto	Ad azione endocrina (ad esempio Dietilstilbestrolo, Etinilestradiolo, Tamoxifene, Levonorgestrel), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI; ad esempio fluoxetina), Flutamide, canfora 4-MB, Octyl-metossicinnamato, Parabeni, Silossani ciclici metile (D4, D5, D6), Galaxolide, Canfora 3-B
Altri prodotti chimici	
Metalli e composti organometallici	Arsenico, Cadmio, Piombo, Mercurio, Metilmercurio, Tributilstagno, Trifenilstagno
Ormoni naturali	17 β -estradiolo, Estrone, Testosterone,
Fitoestrogeni	Isoflavoni (per esempio genisteina, daidzeina), Cumestani (ad esempio coumestrol), Miotossine (ad esempio Zearalenone), Prenilflavonoidi (ad esempio 8-prenilnaringenina)

Tabella 1: Gli interferenti endocrini (EDC) possono essere raggruppati in diversi modi. In questa tabella noti, o potenziali EDC sono raggruppati in 15 categorie con esempi di singoli EDC. prodotti chimici (modificato da (2)).

delle imprese introdotto dalla Commissione, consiste nel considerare una sostanza attiva come un distruttore endocrino quando sono soddisfatte le seguenti tre condizioni⁸:

- essere nota per provocare un effetto nocivo per la salute umana o per l'ambiente;
- avere una modalità di azione endocrina;
- l'effetto nocivo per la salute umana o sull'ambiente è una conseguenza della azione endocrina.

In ambito europeo è attiva la campagna EDC-Free Europe cui aderiscono 70 associazioni tra le quali ISDE. Health & Environment Alliance alla quale ISDE aderisce partecipa al gruppo di esperti dell'ECHA (Agenzia Europea delle Sostanze Chimiche) che fornisce consulenza scientifica informale e non vincolante sulle questioni relative alla identificazione di proprietà d'interferente endocrino dei prodotti chimici.

■ Conclusioni

Gli EDC sono un gruppo di agenti chimici con proprietà tossiche critiche.

Data la diffusione della contaminazione che interessa la popolazione e l'ambiente, l'informazione rivolta ai medici e in generale agli operatori di sanità pubblica costituisce un passaggio necessario. Essi possono contribuire a migliorare le conoscenze dei consumatori in modo che ognuno faccia scelte attente e consapevoli nell'acquisto e nell'uso e consumo di prodotti alimentari e di uso quotidiano e assuma comportamenti che contribuiscono a ridurre i rischi⁹. È altresì importante che vengano

fatta pressione nei confronti delle autorità regolatorie affinché le norme riguardanti questi composti siano stringenti e fondate sul principio di precauzione.

Bibliografia

1. Comunicazione della Commissione al Parlamento e consiglio d'Europa del 15 Giugno 2016 - <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2016/IT/1-2016-379-IT-F1-1.PDF>
2. Endocrine Disruptor Chemicals; 2012 - <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
3. EFSA - The 2014 European Union Report on Pesticide Residues in Food. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4611>
4. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Myers JP, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT.; Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reproductive Toxicology* 38 (2013) 1–15
5. https://www.endocrine.org/journals/scientificstatements/upload/edc_scientific_statement.pdf
6. https://www.uu.nl/sites/default/files/rijk_et_al_2016_-_report_iras_-_health_cost_associated_with_edcs_3.pdf
7. Kortenkamp A, Bourguignon JP, Slama R, Bergman Å, Demeneix B, Ivel R, Panzica G, Trasande L, Zoeller RT.; EU regulation of endocrine disruptors: a missed opportunity. *Format: Abstract Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Aug;4(8):649-50
8. ETUI Endocrine disruptors: an occupational risk in need of recognition. <http://www.etui.org/Publications2/Guides/Endocrine-disruptors-an-occupational-risk-in-need-of-recognition>
9. Harley KG, Kogut K, Madrigal DS, Cardenas M, Vera IA, Meza-Alfaro G, She J, Gavin Q, Zahedi R, Bradman A, Eskenazi B, Parra KL.; Reducing Phthalate, Paraben, and Phenol Exposure from Personal Care Products in Adolescent Girls: Findings from the HERMOSA Intervention Study - *EHP*. 124 - 10 October 2016.

Inquinamento causato dalla attività di cremazione delle salme.

In Italia, come in numerosi altri paesi, si registra un notevole aumento delle cremazioni in tutti i municipi, ivi compresi quelli del Sud, nonostante questi ultimi siano più legati alla cultura della sepoltura tradizionale.

La consapevolezza dei danni alla salute, causati dall'inquinamento dell'aria, spinge sempre più frequentemente le popolazioni residenti vicino ai forni crematori a cercare di informarsi sui possibili rischi di malattia o anche di morte ai quali esse potrebbero essere esposte. ISDE Italia, con il seguente documento, vuole portare informazioni scientifiche obiettive che possano far luce sui rischi reali che potrebbero correre queste popolazioni.

La temperatura di un forno crematorio raggiunge gli 800-1000°C. L'incenerimento della salma, della bara con il rivestimento, dei vestiti ed eventualmente di altri accessori, genera diverse sostanze tossiche, in particolare materiale particolato fine/ultrafine, monossido di carbonio (CO), ossidi di azoto e zolfo (NOx, SO2), composti organici volatili (COV), composti inorganici del cloro e del fluoro (HCl, HF), metalli pesanti. Inoltre, sono emessi mercurio (dall'amalgama nelle otturazioni dentarie), Zinco (specialmente nel caso delle cremazione di tombe estumulate), diossine-furani (PCDD/PCDF) e IPA¹.

L'emissione di diossine-furani, data la loro grande tossicità, riveste particolare importanza. In seguito ai controlli delle emissioni ai camini dei forni crematori dei cimiteri di Pistoia (dicembre 2011) e Arezzo (aprile 2013), ARPAT riscontrò superamenti del valori limite delle diossine che portò, nel primo caso, alla prolungata chiusura del forno stesso¹.

Una recente revisione della letteratura ha messo in evidenza che le emissioni di mercurio dai forni crematori non sono affatto trascurabili². L'EPA stima che un forno crematorio che cremi in media

100 salme l'anno, emetta quasi un chilo di mercurio¹. La cremazione annuale di migliaia di salme potrebbe causare emissioni di decine di chilogrammi di mercurio. Uno studio inglese stima che per il 2020 il mercurio emesso dalla pratica della cremazione peserà per il 35% del mercurio totale emesso in atmosfera¹. Infatti, nonostante l'uso dell'amalgama al mercurio nelle otturazioni dentali vada diminuendo, il numero delle persone che hanno già denti curati con questo tipo di otturazioni è molto grande ed oggi l'aspettativa di vita è sempre più lunga. Per numerosi decenni, dunque, le cremazioni riguarderanno salme con amalgama al mercurio nonostante la riduzione del suo uso nelle otturazioni dentarie.

Vicino alle fonti di emissione di mercurio, possono essere rilevati alti livelli di questo elemento tossico³. L'esposizione al mercurio ed alle diossine, anche a dosi estremamente basse, è responsabile di danni al sistema nervoso in via di sviluppo, tra i quali una riduzione del quoziente intellettivo, alterazioni del comportamento, disordini dello spettro autistico, turbe dell'attenzione, dislessia^{4,5}.

Come in tutte le forme di combustione, la quantità di inquinanti emessi è in rapporto alla quantità di materiale bruciato. Tuttavia, gli alti costi della costruzione e della manutenzione di un impianto di cremazione, rendono il rapporto costo beneficio a favore di impianti che possano bruciare ameno alcune migliaia di salme l'anno.

Al fine di ridurre l'inquinamento prodotto dalla attività dei forni crematori, ISDE suggerisce il rispetto dei seguenti punti:

- installazione delle migliori tecnologie disponibili per la riduzione delle emissioni, in particolare di diossine e mercurio;
- effettuazione di un accurato studio

GIOVANNI GHIRGA

Pediatra, medico ISDE Italia

Per corrispondenza:
ghirgagiovanni@gmail.com

diffusionale di ricaduta delle emissioni, per verificare l'estensione delle aree maggiormente interessate;

- utilizzo di bare che abbiano caratteristiche strutturali che limitino le emissioni tossiche in atmosfera durante la loro combustione;
- ricerca di diossine e mercurio in campioni di terreno e vegetali nell'area individuata al punto 1, prima della entrata in esercizio del forno crematorio. Questa indagine ha lo scopo di verificare, con successivi controlli periodici, eventuali deposizioni significative di inquinanti e, in tal caso, sospendere sia l'attività crematoria che, a scopo precauzionale fino ad analisi del prodotto, il consumo della eventuale presenza di vegetali coltivati;
- controllo periodico al camino dei più importanti inquinanti emessi.

Infine, tali richieste sui forni crematori dovranno essere ancor più stringenti in quelle zone dove sono presenti

altre importanti fonti di inquinamento, come centrali a carbone, inceneritori di rifiuti e cementifici, a causa dei possibili effetti sommatori negativi sulla salute umana e sull'ambiente, da parte degli altri agenti tossici emessi.

Bibliografia

1. La cremazione in Italia: aspetti normativi ed impatto ambientale. Bozza interna ARPAT, Settore di Indirizzo Tecnico delle Attività. Giugno 2014.
2. M. Mari, J.L. Domingo. Toxic emissions from crematories: A review. *Environment International* 36 (2010) 131–137.
3. UNEP. Module 2. Mercury and Industry. Accessed on 2nd August 2016. http://www.unep.org/chemicalsandwaste/Portals/9/Mercury/AwarenessPack/English/UNEP_Mod2_UK_Web.pdf
4. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*, Volume 13, Issue 3, Pages 330–338, March 2014.
5. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2167-78.

Trasporto aereo e clima.

ANTONELLA LITTA

Medico di medicina generale, Specialista in Reumatologia, referente nazionale e coordinatrice per l'Associazione italiana medici per l'ambiente - Isde (International Society of Doctors for the Environment) del gruppo di studio su: "Il traffico aereo come fattore d'inquinamento ambientale e danno alla salute".

Per corrispondenza:
antonella.litta@gmail.com

Riassunto

Negli ultimi decenni, il traffico aereo ha registrato una fase di crescita pressoché costante soprattutto per quanto riguarda il settore del trasporto merci e quello dei voli low cost, solitamente legato al turismo definito anche "mordi e fuggi" determinando così un incremento importante del suo impatto negativo sull'ambiente, soprattutto in termini di inquinamento atmosferico, acustico e importante contributo ai cambiamenti climatici.

Secondo il rapporto dell'*European Aviation Environmental*- EAE 2016 il numero di voli è aumentato dell'80% tra il 1990 e il 2014, ed è prevista una crescita di un ulteriore 45% tra il 2014 e il 2035. Solo una minima parte della popolazione mondiale viaggia in aereo mentre le drammatiche conseguenze del surriscaldamento climatico, derivanti anche dal trasporto aereo, ricadono sull'intera umanità in termini di desertificazione, alluvioni, cicloni, sconvolgimenti

climatici così gravi che determinano distruzioni e carestie in aree sempre più estese del pianeta e incrementano il fenomeno forzato delle migrazioni soprattutto dal continente africano ed asiatico.

La letteratura scientifica e gli studi sull'impatto ambientale, sanitario e sul clima del trasporto aereo sono a disposizione da diversi decenni e sono sempre più numerosi evidenziando la sinergia tra gli effetti generati dall'inquinamento dell'aria e quello acustico sulla salute umana ovvero incremento delle malattie cardiovascolari, respiratorie, neoplastiche, disturbi della sfera neuro-comportamentale, disturbi dell'apprendimento e dell'attenzione nei bambini, e una netta riduzione della qualità della vita per compromissione del riposo notturno a causa delle operazioni aeroportuali svolte anche durante la notte.

Le persone che vivono in prossimità di scali aeroportuali e i lavoratori delle strutture aeroportuali sono costretti a

subire, oltre agli effetti dell'inquinamento dell'aria, anche quelli dell'inquinamento acustico con conseguenze importanti sulla salute e lo stato psicofisico.

Parole chiave:

aeroporti, trasporto aereo e clima, inquinamento atmosferico, inquinamento acustico.

■ Trasporto aereo e clima

I trasporti internazionali, in particolare il trasporto aereo e quello marittimo, non sono ancora stati sottoposti a provvedimenti obbligatori per la riduzione delle loro emissioni inquinanti e dannose per l'ambiente e per il clima¹.

Il protocollo di Kyoto prima² e anche le più recenti conferenze internazionali sul clima, come quella di Parigi-Cop 21 del 2015³ e quella del novembre 2016 di Marrakech-Cop 22⁴ ancora e colpevolmente non impongono alcuna limitazione a queste due modalità di trasporto che pure contribuiscono in modo rilevante ai cambiamenti climatici e così gli obiettivi fissati per limitare l'aumento della temperatura media globale a 2°C rispetto ai livelli preindustriali, e se possibile a 1,5°C, non sono di certo realizzabili senza il pieno coinvolgimento dei settori del trasporto internazionale aereo e marittimo.

Già nel 1999 gli scienziati dell'IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change- Gruppo intergovernativo sul cambiamento climatico) raccomandavano: *"Disincentivare l'uso disinvolto del trasporto aereo con tasse o prelievi ambientali e con il commercio dei diritti di emissione"*⁵.

Il traffico aereo, contribuisce infatti in ingente misura alle emissioni di anidride carbonica, principale gas ad effetto serra e diverse stime internazionali permettono di indicare un apporto di questo settore che va da un minimo del 3% ad un massimo del 10% contribuendo così in maniera decisiva al surriscaldamento del pianeta e all'inquinamento dell'aria -European Aviation Environmental- EAE 2016⁶.

Le emissioni di inquinanti da trasporto aereo sono in dipendenza del numero di movimenti aerei giornalieri, del tipo di motori, del peso degli aeromobili e del tragitto, e la loro dispersione è dipendente da una serie di variabili meteorologiche a cominciare dalla presenza dei venti, dalla loro forza e direzione.

Le emissioni prodotte dai motori degli aerei, alimentati con il cherosene (una miscela composta da diversi tipi di idrocarburi), sono generalmente simili per composizione a quelle generate dalla combustione di altri carburanti fossili, ma contribuiscono fortemente all'effetto serra perché sono rilasciate direttamente nell'atmosfera nella parte più alta della troposfera e in quella più bassa della stratosfera, e per questo risultano ancora più dannose per il clima.

In generale a bassa quota la combustione avviene con minore efficienza e le percentuali delle emissioni di CO e UHC (Idrocarburi incombusti - Unburned HydroCarbons) sono più elevate. Queste emissioni, costituite da gas e polveri (PM - Particulate Matter), alterano la con-

centrazione dei gas serra naturali, a cominciare dall'anidride carbonica (CO₂), l'ozono (O₃) e il metano (CH₄), innescano anche la formazione di scie di condensazione e aumentano gli addensamenti di nubi contribuendo fortemente, anche in questa maniera, al surriscaldamento climatico⁷⁻⁹.

Una serie di dati sull'impatto climatico, ambientale e sanitario del trasporto aereo, frutto di decenni studi e ricerche scientifiche internazionali e nazionali, possono così essere sintetizzati:

- il traffico aereo è ascrivibile tra le più importanti fonti di inquinamento ambientale e danno alla salute e negli ultimi decenni, il traffico aereo ha registrato una fase di crescita pressoché costante soprattutto per quanto riguarda il settore del trasporto merci e quello dei voli low cost, solitamente legato al turismo definito anche "mordi e fuggi" determinando così un incremento importante del suo impatto negativo sull'ambiente, soprattutto in termini di inquinamento atmosferico ed acustico. Secondo il rapporto dell'European Aviation Environmental-EAE 2016 il numero di voli è aumentato il 1990 e il 2014, ed è prevista una crescita di un ulteriore 45% tra il 2014 e il 2035;
- Solo una minima parte della popolazione mondiale viaggia in aereo mentre le drammatiche conseguenze del surriscaldamento climatico, derivanti anche dal trasporto aereo, ricadono sull'intera umanità in termini di desertificazione, alluvioni, cicloni, sconvolgimenti climatici così gravi che determinano distruzioni e carestie in aree sempre più estese del pianeta e incrementano il fenomeno forzato delle migrazioni soprattutto dal continente africano ed asiatico. Secondo la tesi dei maggiori studiosi e delle più prestigiose istituzioni internazionali entro il 2050 si raggiungeranno tra i 200 e i 250 milioni di profughi per cause ambientali¹⁰;
- Secondo le stime di Eurocontrol¹¹ il numero dei voli nell'Unione Europea dovrebbe raddoppiare entro il 2025 rispetto al 2000 e così l'entità delle emissioni nocive generate da trasporto aereo, l'anidride carbonica prodotta dal trasporto aereo passerà dai 572 milioni di tonnellate annue del 2000 a un valore tra gli 1,2 e gli 1,4 miliardi di tonnellate nel 2025 (per ogni tonnellata di carburante combusto si producono circa 3,16 tonnellate di CO₂);
- Sempre secondo il report dell'EEA le emissioni di CO₂ sono aumentate di circa il 80% tra il 1990 e il 2014, e si prevede che cresceranno di un ulteriore 45% tra il 2014 e il 2035 mentre le emissioni degli ossidi di azoto-NOX sono raddoppiate tra il 1990 e il 2014, e si prevede una crescita di un ulteriore 43% tra il 2014 e il 2035;
- Una recente ricerca dell'università inglese Warwick Business School ha mostrato che tra il 2007 e il 2014 nessuna delle più note compagnie aeree mondiali, tranne qualche raro caso, ha provveduto a mettere in atto interventi e strategie volte ridurre le proprie emissioni¹²;
- Secondo l'Organizzazione mondiale della Sanità

- ogni anno sono circa 12,6 milioni le morti attribuibili all'inquinamento dell'aria, dell'acqua e all'inquinamento del suolo, alle esposizioni chimiche, ai cambiamenti climatici e alle radiazioni ultraviolette¹³;
- sempre secondo l'Organizzazione mondiale della Sanità il 92 % della popolazione nel mondo respira aria inquinata¹⁴;
 - Le persone che vivono in prossimità di scali aeroportuali e i lavoratori delle strutture aeroportuali sono costretti a subire oltre agli effetti dell'inquinamento dell'aria anche quelli dell'inquinamento acustico con conseguenze importanti sulla salute e lo stato psicofisico¹⁵⁻²¹;
 - da decenni sono ben documentati i disturbi dell'apprendimento in studenti che frequentano scuole ubicate in aree sottoposte ad inquinamento acustico proveniente da più fonti e in particolare dal trasporto aereo²²⁻²⁵.

L'Associazione italiana medici per l'ambiente - Isde²⁶ ha promosso a Firenze il 29 ottobre 2016 la I Giornata nazionale di Studio sugli effetti sanitari e ambientali del trasporto aereo.

La Giornata di studio ha voluto illustrare e proporre alla attenzione nazionale quanto dimostrato ormai da decenni di ricerca scientifica ovvero che il trasporto aereo contribuisce in modo rilevante ai cambiamenti climatici e che le strutture aeroportuali con le connesse attività sono fonti consistenti di inquinamento ambientale e un rischio concreto per le popolazioni residenti in prossimità degli aeroporti e per gli stessi lavoratori di questo settore.

Tutte le relazioni scientifiche hanno mostrato in maniera rigorosa e documentata gli impatti climatici, ambientali e sanitari del trasporto aereo e hanno evidenziato la necessità perché siano predisposti interventi, azioni e politiche regionali, nazionali e internazionali che prevedano una rapida quanto concreta razionalizzazione e riduzione del trasporto aereo da inserire da subito anche tra i provvedimenti per il miglioramento della qualità dell'aria nelle città.

■ Conclusioni

Per le ragioni, i lavori scientifici e i dati sopra esposti si rendono necessari interventi ed azioni affinché non si consenta la realizzazione di nuovi aeroporti nel territorio italiano e si respingano i progetti di ampliamento di quelli già esistenti.

Altrettanto necessaria è la definizione di un piano nazionale della mobilità che riduca il traffico su gomma, che incentivi l'elettromobilità, il telelavoro, le videoconferenze, il trasporto su rotaia, sempre nel rispetto delle peculiarità dei territori e dei diritti delle popolazioni interessate e che abbia il clima, la tutela dell'ambiente e della salute come elementi cardine e prevalenti su ogni altro tipo di interesse.

Bibliografia

1. <http://www.eea.europa.eu/it/segnali/segnali-2016/articoli/i-transporti-aerei-e-marittimi>.
2. Ergasti G., Pippia V., Murzilli G., De Luca D'Alessandro E., Climate change and Kyoto protocol. Ann Ig. 2009 May-Jun; 21(3):271-81
3. http://www.who.int/globalchange/mediacentre/events/COP21_climateagreement_health/en/
4. <http://www.who.int/globalchange/mediacentre/events/sign-form/en/>
5. <https://www.ipcc.ch/pdf/special-reports/spm/av-en.pdf>.
6. www.easa.europa.eu/eaer/system/files/usr_uploaded/European%20Aviation%20Environmental%20Report%202016%20-72dpi.pdf.
7. Kugele K.A., Jelinek F., Gaffal R., Aircraft Particulate Matter Emission Estimation through all Phases of Flight. Eurocontrol Experimental Centre, 2005.
8. Ranalli G., Aerei e impatto ambientale, (<https://www.facebook.com/notes/giuseppina-ranalli/aerei-e-impatto-ambientale/1052837974776686/>)
9. Stuber N., Forster P., Rädcl G., Shine K., The importance of the diurnal and annual cycle of air traffic for contrail radiative forcing. Nature. 2006 Jun 15; 441(7095): 864-7.
10. Bowles D.C., Butler C.D., Morisetti N., Climate change, conflict and health. J R Soc Med. 2015 Oct;108(10):390-5
11. www.eurocontrol.int
12. www.wbs.ac.uk/news/finnair-found-to-be-cleanest-airline-in-new-study1/
13. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/deaths-attributable-to-unhealthy-environments/en/>
14. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/air-pollution-estimates/en/>
15. Ancona C., Forastiere F., Rumore e inquinamento: l'effetto degli aeroporti sulla salute dei residenti. Noise and air pollution: the effect of airports on the health of residents- Epidemiol Prev 2014; 38 (3-4): 164-166
16. Babisch W., Houthuijs D., Pershagen G., Cadum E., Katsouyanni K., Velonakis M., Dudley M.L., Marohn H.D., Swart W., Breugelmans O., Bluhm G., Selander J., Vigna-Taglianti F., Pisani S., Haralabidis A., Dimakopoulou K., Zachos I., Järup L.; HYENA Consortium. Annoyance due to aircraft noise has increased over the years results of the HYE-NA study. Environ Int. 2009 Nov; 35 (8) : 1169-76
17. Evrard A.S., Bouaoun L., Champelovier P., Lambert J., Laumon B., Does exposure to aircraft noise increase the mortality from cardiovascular disease in the population living in the vicinity of airports? Results of an ecological study in France. Noise Health. 2015 Sep-Oct;17(78):328-36. doi: 10.4103/1463-1741.165058.
18. Stansfeld S., Airport noise and cardiovascular disease. BMJ 2013;347:f5752
19. ISPRA "Qualità dell'ambiente urbano" VIII Rapporto ed. 2012- Focus su Porti, Aeroporti e Interporti.
20. Pisani S., Bonarrigo D., Gambino M., Macchi L., Banfi F., Verri A.M., Degli Stefani C., Cislighi C., Bossi A., Cortinovis I., Epidemiologic study Salus domestica: evaluation of health damage in a sample of women living near the Malpensa 2000 airport. Epidemiol Prev. 2003 Jul-Aug; 27(4): 234-41.
21. <http://www.deplazio.net/attivita/137-sera-italia-ccm-2010-studio-sugli-effetti-del-rumore-aeroportuale>
22. http://www.deplazio.net/it/rapporti/cat_view/36-rapporti-2012
23. Calderón-Garcidueñas L., Torres-Jardón R., Kulesza R. J., Su-Bin Park, S. B. and D'Angiulli A., Air pollution and detrimental effects on children's brain. The need for a multidisciplinary approach to the issue complexity and challenges Front Hum Neurosci. 2014; 8: 613. Published online 2014 Aug 12. doi: 10.3389/fnhum.2014.00613 PMID: PMC4129915
24. Stansfeld S., Hygge S., Clark C., Alfred T., Night time aircraft noise exposure and children's cognitive performance. Noise Health. 2010 Oct-Dec;12(49):255-62
25. Stansfeld S., Berglund B., Clark C., Lopez-Barrio I., Fischer P., Ohrström E., Haines M.M., Head J., Hygge S., Van Kamp I., Berry B.F., Aircraft and road traffic noise and children's cognition and health: a cross-national study. Lancet. 2005 Jun 4-10; 365(9475): 1942-9..
26. www.isde.it

Nutrizione della donna.

Abstract

La donna nella sua vita assume ruoli biologici fondamentali quali la generazione dei figli e la loro nutrizione; tali ruoli coincidono con differenti necessità nutrizionale. Esistono inoltre differenze di genere ed età tra i livelli di assunzione di energia e di macro e micro nutrienti. La condizione nutrizionale della donna è capace di influire non solo sulla sua salute futura ma anche su quella del nascituro. Una sana ed equilibrata alimentazione ed un corretto stile di vita uniti al mantenimento del peso forma in tutto l'arco della vita sono i fattori più importanti nella riduzione dell'insorgenza di malattie non trasmissibili.

Parole chiave:

nutrizione, vitamine, minerali, genere, prevenzione, epigenetica.

■ Dall'infanzia all'adolescenza

L'allattamento al seno, un corretto svezzamento e successivamente una dieta sana nell'infanzia ed adolescenza saranno un investimento per la salute del futuro adulto. È dimostrato che tali fattori determineranno la differenza tra salute e rischio di malattia negli anni successivi¹⁻⁸. Nel periodo dell'accrescimento è di cruciale importanza che la dieta fornisca tutti i nutrienti essenziali. Alcuni alimenti assumono però un ruolo cruciale nel processo di crescita. Il latte e i suoi derivati, oltre a rappresentare la fonte principale di calcio e di altri nutrienti essenziali come le proteine, il fosforo e vitamina D, contiene fattori di crescita che giocano un ruolo fondamentale nell'accrescimento delle ossa lunghe, del muscolo e per la corretta funzionalità del sistema immunitario. I bambini e gli adolescenti hanno una maggiore formazione di osso rispetto

al suo assorbimento fino al raggiungimento del picco di massa ossea, cioè la quantità di tessuto minerale osseo presente alla fine dell'accrescimento, che è raggiunto intorno ai 16-18 anni per le femmine ed ai 20-22 nei maschi. Dopo tale età, si possono verificare ancora dei minimi incrementi per qualche anno ma generalmente il riassorbimento dell'osso comincia a prevalere sulla sua formazione. L'adolescenza è il momento della vita nel quale l'individuo, va incontro a complessi mutamenti fisiologici anatomico-morfologici ed endocrinologici, che lo trasformano progressivamente in un adulto sessualmente maturo e capace di riprodursi. Il processo di accrescimento riguarda, non solo la crescita staturale, ma anche quella ponderale, la maturazione scheletrica, muscolare e di tutti gli organi e del sistema immunitario e corrisponde al massimo fabbisogno di energia e nutrienti essenziali. Il fabbisogno di ferro aumenta nelle ragazze, in concomitanza con le perdite ematiche dovute al ciclo mestruale, raggiungendo il massimo valore di 18 mg / di età di diciotto anni. La carenza di ferro è assai diffusa specie nelle giovani donne e provoca anemia, astenia, aumentata suscettibilità alle infezioni e riduzione della fertilità. La biodisponibilità del ferro degli alimenti vegetali (ferro non-eme) è minore rispetto a quella del ferro delle carni (ferro eme). L'aggiunta di acido citrico alle vivande ne migliora l'assorbimento. Le giovani donne sono più a rischio di carenza rispetto ai maschi, verosimilmente perché subiscono l'influenza di mode che incitano alla magrezza e sovente si sottopongono a diete restrittive per mantenersi snelle. Un ulteriore pericolo sta nell'adozione di diete vegane o vegetariane strette carenti in proteine ad alto valore biologico vitamine B12 e B6, ferro, zinco. Tali carenze, se non adeguatamente corrette

PAOLA SBISA`

Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione - Trieste

Per corrispondenza:
paolasbi@libero.it

possono compromettere la salute futura e ridurre la fertilità. Nei maschi a quattordici anni il fabbisogno proteico (0,97 gr /kg di peso corporeo) è maggiore che nelle femmine; tale diversità fisiologica è accentuata dal fatto che il ragazzo a termine dell'accrescimento acquisisce una maggior massa muscolare rispetto alla femmina. L'attività sportiva aumenta ulteriormente la richiesta di energie e proteine. È importante non soltanto la quantità delle proteine, ma anche la qualità, determinata dal valore biologico delle proteine stesse, valore che esprime la loro completezza in amminoacidi. Gli alimenti di origine animale contengono proteine a maggior valore biologico che quelle vegetali. L'assenza anche di un solo amminoacido condiziona il metabolismo di tutti gli altri (amminoacido limitante). Il calcio e la vitamina D sono necessari per la mineralizzare il proprio scheletro in ambedue i generi ed ancor più in quello femminile in vista di future gravidanze per formare lo scheletro del nascituro. La vit. D, viene in parte assunta con gli alimenti ed in parte acquisita attraverso la pelle con l'esposizione alla luce solare. Questa vitamina non soltanto facilita l'assorbimento del calcio, la mineralizzazione dell'osso ma ha azione fondamentale nella difesa dalle infezioni e nel sistema riproduttivo. La vitamina K, introdotta con alimenti, ma anche prodotta dalla flora intestinale sana, coopera con la vit. D e ha parte attiva nel metabolismo del calcio tramite la sintesi dell'osteocalcina. La vitamina A coopera con le vit. D ed E ed ha un ruolo fondamentale per la corretta crescita e sviluppo dei tessuti ed organi. La vitamina C è necessaria per la produzione di collagene che costituisce tra l'altro la componente elastica dell'osso. Anche lo iodio, oltre che per la produzione di ormoni tiroidei e lo sviluppo cerebrale è fondamentale per la funzione riproduttiva. 2 Lo iodio si trova nelle carni e nei pesci e nel sale marino e iodato². Purtroppo molti inquinanti ambientali hanno effetto antitiroideo perché interferiscono con l'utilizzazione di questo prezioso elemento da parte della ghiandola tiroide, entrando nella patogenesi dei distiroidismi sempre più frequenti anche nei giovani, corresponsabili tra l'altro della riduzione della fertilità. Il nostro stato fisico, mentale e le influenze dell'ambiente in cui viviamo, vengono continuamente "registrati" di geni. È bene che i giovani sappiano che le nostre abitudini voluttuarie ed i nostri "vizi" come il fumo di sigaretta, le droghe, l'eccesso alcolico ed i tossici creano marcature genetiche trasmissibili anche dopo la loro sospensione³. Proprio subito dopo l'adolescenza inizia quindi una fase della vita estremamente delicata in particolar modo per le giovani donne: il periodo fertile.

■ Alimentazione e fertilità

Numerosi nutrienti sono indispensabili per la sintesi degli ormoni, la follicolo genesi e la spermio genesi e appartengono sia al mondo animale sia vegetale. I più importanti elementi per "costruire" le nostre cellule germinali sono le proteine, in particolare quelle ad alto valore biologico perché contengono tutti gli amminoacidi (proteine della carne, del pesce, del latte e delle uova).

Anche i grassi, in particolare di tipo polinsaturo sono necessari per la formazione della parete cellulare dei follicoli e delle cellule uovo. Il regno vegetale ci offre una vasta gamma di minerali e vitamine, tra le quali la vit. E, chiamata anche tocoferolo o vitamina antisterile che è contenuta in molti vegetali ed in particolare nell'olio di oliva. Il colesterolo, sostanza lipidica di origine esclusivamente animale non va eliminato dalla dieta ma assunto con moderazione (non più di 300mg al di) perché è il precursore degli ormoni steroidi. Un peso corporeo adeguato costituisce lo specchio di una nutrizione equilibrata. Un eccesso o una mancanza di grasso corporeo possono influire sulla fertilità, inibendo la normale ovulazione, i dati epidemiologici confermano, infatti, che l'obesità e l'eccessiva magrezza sono causa, entrambe, del 12% dell'infertilità totale, nella maggior parte dei casi (il 70%) se il peso torna normale, anche la fertilità viene recuperata⁴. Il fumo, l'alcol e le droghe riducono la riserva e la funzionalità delle cellule uovo e degli spermatozoi e possono dare alterazioni genetiche ed epigenetiche. Sempre più evidenti sono le prove scientifiche che associano il rapporto tra l'insorgenza di disregolazioni o patologie dell'apparato riproduttivo, in ambedue i generi, all'azione di sostanze inquinanti diffuse nell'ambiente e nella catena alimentare capaci di interferire con la funzione endocrina e riproduttiva umana ed animale (come evidenziato nell'EDSP Endocrine Disruptor Screening Program formulato dall'EPA Environmental Protection Agency)⁴. Le molecole più pericolose sono quelle definite dall'EPA "interferenti endocrini o distruttori endocrini". Trattasi di agenti plastificanti (bisfenolo A, ftalati), conservanti (parabeni), ritardanti di fiamma, pesticidi e metalli pesanti. Tali sostanze passano nella catena alimentare entrando nell'organismo umano attraverso il cibo ma anche attraverso la cute e per via inalatoria; sono attivissime a dosi minimali e tendono ad accumularsi concentrandosi nei tessuti organici. Queste molecole sono in grado di mimare l'azione degli ormoni ad esempio mutando il rapporto estrogeni-androgeni e riducendo l'attività degli ormoni tiroidei. Possono inoltre interferire con nutrienti, neurotrasmettitori e molecole chiave nel metabolismo, ma il fatto più grave è che esse sono anche in grado di intervenire su tutte le tappe della differenziazione cellulare e programmazione genetica ed epigenetica di organi e tessuti rendendosi così dannose non soltanto all'organismo colpito ma anche alla sua progenie⁵.

■ Nutrizione pre-gravidica

Lo stato nutrizionale prima della gravidanza ha una profonda influenza sulla salute materna generale, sull'esito delle future gravidanze ed anche sullo stato di salute del nascituro, influisce, infatti, sullo sviluppo placentare, embrionale e l'organogenesi. Le donne malnutrite, sottopeso, sovrappeso, obese e/o carenti di specifici micronutrienti, corrono maggiori rischi di complicanze in gravidanze future. Carenze di iodio e di acido folico, tre mesi prima e dopo il concepimento, sono associate

a una maggiore probabilità di malformazioni e ritardo mentale. Ogni anno, nel mondo in circa 300.000 gravidanze, si sviluppano difetti del tubo neurale. Un'adeguata assunzione di acido folico (integrare con 400mg/die) prima e durante la gravidanza riduce l'incidenza di queste malformazioni del 50-70% (OMS, 2011)⁶. La vit. B12 e la vit. B6 sono indispensabili ed agiscono in sinergia all'acido folico. La vit. B12 si trova soltanto nei cibi di origine animale, la B6 si trova anche nei vegetali ma è molto scarsamente assorbibile. Ottimizzare il proprio peso prima del concepimento riduce i rischi associati durante la gravidanza e previene l'obesità infantile e le patologie ad essa correlate. Le donne obese dovrebbero essere incentivate a iniziare la gravidanza con un indice di massa corporea <30 kg/m² e idealmente <25 kg/m² sebbene altri valori limite siano suggeriti per le popolazioni asiatiche (OMS, 2004)⁷. Si raccomanda quindi un'alimentazione equilibrata con quantità adeguate di proteine ad alto valore biologico, non eccedente in lipidi e carboidrati semplici e contenente quantità sufficienti di acidi grassi polinsaturi ed uno spettro completo di micronutrienti (vitamine e minerali). I micronutrienti più importanti nel periodo periconcezionale includono: acido folico, vitamine B6 B12, D, A, E, ferro, calcio, iodio. Stile di vita sano che includa attività fisica, specie all'aria aperta, riduzione dello stress e rispetto delle ore di riposo notturno. Esclusione di fumo, alcol, droghe, tossici e farmaci. Tutti questi fattori, in particolare il fumo di sigaretta, hanno la proprietà di interferire con i nutrienti essenziali prima menzionati e in particolare con l'acido folico⁸.

■ Gravidanza

La nutrizione della madre durante la prima fase dello sviluppo del nascituro dal concepimento al secondo anno di età (primi 1000 giorni), includendo epoca embrionale, fetale, neonatale e prima infanzia, gioca un ruolo fondamentale nel garantire lo sviluppo ed il funzionamento di tutti gli organi riducendo il rischio di malattie non trasmissibili. Attraverso il cordone ombelicale, la madre fornirà al suo bimbo i nutrienti dei quali ha bisogno. Il feto inizierà a percepire sapori ed odori delineando così il suo gusto e le preferenze alimentari. Fondamentale monitorare attentamente l'aumento del peso in gravidanza. Le madri sottonutrite con un basso indice di massa corporea durante la gravidanza rischiano complicazioni quali nascita prematura e/o basso peso alla nascita. Il bimbo piccolo alla nascita (<2,5 kg), presto recupererà e paradossalmente sarà predisposto a sovrappeso ed obesità ed avrà un maggiore rischio di malattie cardiocircolatorie (ipertensione, cardiopatia ischemica) e metaboliche (insulino-resistenza, diabete di tipo 2. La sovra nutrizione materna (sovrappeso e obesità) si associa a diabete gestazionale collegato con un elevato peso del bambino alla nascita (> 4 kg), fattore che lo predisporrà all'obesità e al diabete⁶⁻⁸. L'incremento in peso durante il secondo e terzo trimestre dovrebbe essere di 400-450 grammi a settimana, con un aumento

complessivo tra 11,5 e 16 kg nelle donne normopeso. Le donne sottopeso dovrebbero aumentare leggermente di più (12,5-18 kg), mentre quelle sovrappeso o obese dovrebbero aumentare di meno (sovrappeso 7-11,5 kg; obese 5-9 kg)⁹.

L'acido folico è essenziale per la produzione di cellule e di acidi nucleici, principali componenti dei geni. Un apporto adeguato di acido folico riduce il rischio di patologie congenite al cervello e al midollo spinale. L'apporto raccomandato di acido folico varia da paese a paese. FAO e OMS (2004) consigliano 500µg al giorno durante l'allattamento e 600 µg al giorno durante la gravidanza. Questi dosaggi sono anche raccomandati dalla IV revisione dei LARN 2014²⁻¹⁰.

Il ferro e lo iodio sono fondamentali per lo sviluppo del cervello fetale. La carenza di ferro nella vita intrauterina può provocare alterazioni irreversibili nella struttura e nel funzionamento del cervello, con conseguenti disturbi della funzione cognitiva in età adulta.

La vitamina D ed il calcio sono fondamentali per lo sviluppo dello scheletro e del sistema immunitario del feto. La carenza di vitamina D è associata a preeclampsia, con conseguente aumento del rischio di morbidità e mortalità perinatale¹¹. Un eccesso di carboidrati durante il primo trimestre di gravidanza ed una carenza di proteine nell'ultimo trimestre potrebbero determinare un basso indice ponderale (magrezza alla nascita).

L'apporto proteico giornaliero consigliato per le donne gravide è di 1,1 g/kg/giorno rispetto al peso prima della gravidanza ma necessita di un surplus giornaliero di 1gr di nel primo trimestre, 8 gr nel secondo e 25 gr nel terzo trimestre per una donna di 70 kg. I grassi polinsaturi della serie omega 3 sono necessari e principalmente l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) sono fondamentali per crescita fetale e lo sviluppo neurologico e visivo del bambino. Si raccomanda l'assunzione di almeno 200/250 mg al giorno del grasso polinsaturo DHA (docosaesaenoico) durante gravidanza e allattamento.

Per raggiungere l'apporto consigliato, consumare 2-3 porzioni di pesce a settimana; 100 gr di sarde o alici fresche contengono 1.16 grammi di DHA costituendo così un vero proprio integratore naturale¹².

Il microbiota (l'insieme di batteri) materno svolge un ruolo importante nel mantenimento della salute propria e del proprio figlio. Attraverso il parto naturale e l'allattamento al seno avviene una precoce colonizzazione del microbiota del neonato importante per la sua salute. Non è necessario quindi mangiare per due, ma bisogna mangiare correttamente, assumendo un'alimentazione mista e variata, rispettosa delle variabili individuali ed incrementando gradualmente l'introduzione proteica.

Alimentazione

- Rispettare le norme igieniche alimentari;
- Evitare consumo di carni crude, verdure non correttamente lavate e frutti di mare;
- Scegliere cibo salutare, evitando quello presumibilmente inquinato o contaminato;
- Limitare l'uso di caffè;

- Aumentare le porzioni proteiche (di dieci gr circa) piuttosto che quelle dei carboidrati o zuccheri già dal primo trimestre;
- Aumentare le porzioni proteiche nel terzo trimestre (30 g di carne o 40 g di pesce o 25 g di legumi secchi);
- Assumere pesce 2-3 volte la settimana, preferibilmente pesci di piccola taglia e crescita veloce;
- Introdurre giornalmente piccole quantità di semi o frutta secca a guscio;
- Introdurre giornalmente latte e latticini seguendo questi suggerimenti (2 porzioni latte o yogurt), formaggi stagionati in piccole quantità (10-20gr). Settimanalmente 2 o 3 porzioni di formaggi o ricotta;
- Evitare bevande alcoliche¹³;
- Non fumare.

■ Allattamento

L'allattamento al seno ha un valore psicoaffettivo unico e rafforza il legame tra madre e figlio. Il latte materno è il miglior nutriente per il nuovo nato, poiché contiene una quantità equilibrata di nutrienti e componenti bioattivi, che garantiscono la crescita e lo sviluppo ottimali degli organi, del sistema immunitario, del microbiota intestinale e dell'organismo nel suo complesso¹⁴.

Il latte materno contiene una vasta gamma di nutrienti essenziali, lattosio, oligosaccaridi e inoltre fattori di crescita, fattori antinfiammatori, cellule staminali potenzianti il sistema immunitario¹⁵.

La composizione nutritiva del latte materno fa in modo che esso fornisca insostituibili benefici a breve e lungo termine per la salute del bambino, proteggendolo da infezioni e allergie e riducendo l'incidenza di malattie non trasmissibili in età adulta (obesità, diabete, malattie cardiovascolari). Bambini allattati al seno presentano performance migliori nei test intellettivi in età pediatrica. Si raccomanda di iniziare l'allattamento alla nascita e allattare esclusivamente per sei mesi completi, poi introdurre gli alimenti complementari e continuare ad allattare fino ai 2 anni di vita e oltre.

Alimentazione

La donna che allatta consuma più energia (+500 kcal), più proteine (+21 g) e più acqua. La raccomandazione è dunque di bere a sufficienza assecondando la sensazione della sete cercando anche di anticiparla. L'acqua resta l'alimento migliore per garantire il bilancio idrico. Si raccomanda un aumento dell'apporto di acqua di circa 700 ml al giorno rispetto quanto consigliato per le donne che non allattano (2000 ml). Evitare bevande zuccherate o dolcificate¹⁶⁻¹⁷.

■ Donna adulta

La donna adulta ha la responsabilità di tutelare la sua salute e quella dei suoi figli, contribuendo all'organizzazione dell'alimentazione della famiglia e spesso trascurata se stessa. Per tutelare la salute negli anni di vita

futuri è opportuno che controlli, non solo il proprio peso ma anche la misura della circonferenza della vita. Questo valore purtroppo tende ad aumentare portandosi al di sopra i consigliati 88 cm, favorito da poca attività fisica, cambiamenti ormonali e aumento della cifosi dorsale per riduzione dei dischi intervertebrali e il fenomeno dell'insulinoresistenza.

Il rapporto ideale tra vita (cm) /altezza (cm) = inferiore a 0,5. Ad esempio se una donna è alta 160 cm dovrebbe avere una circonferenza della vita di 80¹⁸.

Dopo la fase fertile, portando con sé il frutto della nutrizione avuta da lattante in su e dello stile di vita seguito, la donna arriva, generalmente dopo i 50 anni al delicato periodo menopausale in cui il declino della fertilità coincide con i primi segni d'invecchiamento. Già dopo i 40 anni, il fabbisogno energetico diminuisce gradualmente di circa il 5% ogni 10 anni, sino ai 60 anni d'età; dai 60 ai 70 anni il si ha un'ulteriore riduzione del 10%. Il fabbisogno energetico dipende dalla composizione corporea e soprattutto dal livello di attività fisica. Si raccomanda quindi di ridurre la sedentarietà e di fare attività fisica e sportiva per mantenere tonica la massa muscolare, rafforzando l'osso. L'attività fisica più utile è quella che fa muovere il corpo contro la forza di gravità: camminare, fare jogging, bicicletta, sci di fondo, ginnastica, ballo. Si raccomanda inoltre di non fumare: il fumo facilita l'osteoporosi ed accelera l'invecchiamento di tutti gli organi oltre che l'avvizzimento della pelle.

Alimentazione

L'alimentazione deve essere volta alla prevenzione dell'incremento ponderale, delle malattie e dell'invecchiamento, quindi ricca di vegetali e di elementi antiossidanti e protettivi.

■ Invecchiamento

In questo periodo della vita la nutrizione è condizionata da numerosi fattori psico-sociali e fisici come la difficoltà di masticazione dei cibi. L'anziano tende ad assumere più zuccheri e carboidrati e meno proteine mentre in realtà dovrebbe fare l'opposto. Nella terza età la massa magra (muscolare e ossea) tende a scendere mentre aumenta in proporzione la massa grassa. I fabbisogni energetici si riducono del 20/30% ma è raccomandato un maggior introito di proteine (pari a 1-1,2 g/kg di peso corporeo) rispetto all'adulto (0,9 g/kg di peso corporeo) per ridurre la perdita muscolare (sarcopenia). Affrontare l'invecchiamento attivamente per prevenire i fattori invalidanti e migliorare la qualità della vita mantenendosi attivi mentalmente e fisicamente. Fare passeggiate all'aria aperta meglio se in compagnia. Auspicabile una ginnastica assistita per il rinforzo muscolare ed il mantenimento dell'equilibrio.

Alimentazione

L'alimentazione deve essere mirata più che alla prevenzione delle malattie, alla conservazione della funzionalità organica per evitare la malnutrizione, molto

frequente nell'anziano.

Opportuna un'integrazione stabile di vitamina D.

Vantaggiosa anche l'integrazione periodica con vitamine, minerali e proteine /amminoacidi²⁰.

■ Conclusioni

La raccomandazione dei principali Enti deputati alla salute pubblica a livello mondiale è quella di rispettare una dieta variata e mista, senza esclusione di alcun principio alimentare²¹.

Ecco i principali consigli alimentari applicabili ad ambedue i generi ed a tutte le fasce di età:

- Tre porzioni di verdura e due di frutta al giorno, variando il tipo e colore
- Grassi: pochi ma buoni, preferire l'olio extravergine di oliva
- Proteine di buona qualità, senza eccedere
- Zuccheri: con parsimonia
- Scegliere il più possibile alimenti freschi e cucinare vivande salutari
- Non assumere integratori di propria iniziativa e consultare sempre il medico curante.

Bibliografia

1. Darnton-Hill I et al., A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Public Health Nutrition, 2004. 7(1A),101-121.
2. LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione Italiana.IV Revisione. Milano: Ed. SICS, 2014
3. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res*. 2007 May;61:5R-10R.
4. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. Garcia-Galiano D, Allen SJ, Elias CF, *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014 Sep;19(3):141-9. doi: 10.1515/hmbci-2014-0017.
5. U.S. Environmental Protection Agency Endocrine Disruptor Screening Program Comprehensive Management Plan Jointly developed by the Office of Chemical Safety & Pollution Prevention and the Office of Water, February 14, 2014.
6. World Health Organization. Nutrition of women in preconception period, during pregnancy and the breastfeeding period. Executive board 130th session provisional agenda item 6.3, 20th December 2011.
7. Yu, C. K., et al., (2006. "Obesity in pregnancy." *BJOG* 113(10): 1117-1125.
8. I. Cetin, M. Agosti et al Early life nutrition. gruppo di lavoro della Società Italiana di Medicina Perinatale 2015.
9. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
10. Harrison GG. Maternal nutrition and dietary supplementation: What is optimal for maternal and fetal health? *J Adv Nutr* 2011;9:1-30.
11. Imdad A, Bhutta ZA. Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:138-152.
12. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines (Rasmussen KM, et al., eds).
13. International Guide Lines On Drinking And Pregnancy. Accessed on 28 January, 2014.
14. Backhed, F. 2011. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann. Nutr. Metab.* 58 Suppl. 2:44, 52.
15. Stuebe, A. M., & Schwarz, E. B. (2009). The risks and benefits of infant feeding practices for women and their children. *Journal of Perinatology*, 30(3), 155-162.
16. Agostoni, C. et al., & ESPGHAN Committee on Nutrition. (2009). Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 49(1), 112-125.
17. World Health Organization (2007). Planning guide for national implementation of the global strategy for infant and young child feeding.
18. Seven countries study Ancel B. Keys, Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease, Cambridge (Massachusetts), Harvard University Press, 1980, ISBN 0-674-80237-3.
19. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012 Mar;13(3):275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x. Epub 2011 Nov 23.
20. Donini LM, Savina C and Cannella C (2003) Eating habits and appetite control in the elderly: the anorexia of aging. *International Psychogeriatrics* 15, 73-87.
21. Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione. Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (CREA) quaderni del ministero della salute; ottobre 2015, ISSN 2038-5293

Norme editoriali

Il Cesalpino pubblica i lavori inediti ed originali, di carattere medico scientifico. La rivista ha una periodicità quadrimestrale.

- I lavori devono essere indirizzati a: Redazione "Il Cesalpino" c/o Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo
Viale Giotto 134 - 52100 Arezzo
Tel 0575 22724 Fax 0575 300758
Oppure via mail a:
redazionecesalpino@gmail.com

- Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie. Inoltre la stesura del testo deve essere conforme a quella abituale dei lavori scientifici: introduzione materiali o casistica, metodologia, risultati e conclusioni.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- titolo
- autore (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando, per chi lo ritenesse opportuno, l'indirizzo, mail a cui inviare la corrispondenza
- riassunto (breve testo introduttivo circa 10 righe)
- parole chiave (non superare le sei parole)
- testo (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- bibliografia (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice¹ o tra parentesi⁽¹⁾ con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate).

Per gli articoli di Riviste devono essere riportati il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. Hepatol 1994; 20:1225-1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione,

l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.

- tabelle, grafici, fotografie devono comprendere le relative didascalie e indicazione di inserimento nell'ambito del lavoro. Ove è possibile, inviare le fotografie ad alta definizione.

- Gli Autori sono tenuti a restituire le bozze corrette nel più breve tempo possibile. Le bozze saranno inviate all'autore (INDICARE mail). Ogni Autore è comunque tenuto a indicare il proprio recapito postale ove poter spedire una copia della rivista pubblicata.

- I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente. Sono, invece a carico degli Autori, la spesa per la spedizione. La richiesta di estratti va fatta direttamente a:

redazionecesalpino@gmail.com

- Il Comitato di Redazione, sentito eventualmente il parere degli esperti, accetta i lavori a suo insindacabile giudizio e si riserva di chiedere agli Autori eventuali modifiche al testo e del materiale iconografico. I lavori verranno distribuiti, in rapporto alle intrinseche peculiarità, nelle diverse rubriche in cui si articola la Rivista (ricerche cliniche, casistica clinica, aggiornamento, ecc.).
- La redazione si riserva direttamente la correzione delle bozze quando particolari esigenze editoriali lo rendano necessario.
- I lavori non accettati e gli originali delle illustrazioni pubblicate non vengono restituiti. La proprietà dei lavori pubblicati è riservata e vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore.
- È prevista, inoltre, una sezione "news": pertanto coloro che vorranno comunicare l'organizzazione di Congressi o altre informazioni di interesse per i colleghi, potranno inviarle alla redazione che, compatibilmente con i tempi di pubblicazione, provvederà ad inserirle.

