

**am**  
**AVVENIRE  
MEDICO**

IL MENSILE DELLA FIMMG  
NUMERO 4 - 2017 ANNO LV

**FIMMG**  
Federazione Italiana Medici di Famiglia

**7 FARMACI**

La chance dei biosimilari  
per la sostenibilità  
delle cure

**21 SIMPEV**

Dal Mild Cognitive  
Impairment alla demenza

**28 PREVIDENZA**

Enpam festeggia 80 anni

**74° CONGRESSO  
NAZIONALE FIMMG-METIS**

**DALLA  
PRESTAZIONE  
ALLA  
PERFORMANCE**

2 - 7 ottobre 2017  
Complesso Chia Laguna  
Domus de Maria (CA)

## CONVENZIONE, RICAMBIO GENERAZIONALE E FARMACI PER LE PATOLOGIE CRONICHE

### LE PRIORITÀ DELLE PROSSIME SETTIMANE

Una volta ottenuto l'aggiornamento dell'Atto di indirizzo e dato il via a un percorso per il rinnovo dell'ACN, dobbiamo registrare un clima favorevole, riconducibile all'apertura di canali di comunicazione e dialogo con gli altri sindacati della Medicina Generale, e questo ci fa ben sperare nel confronto costruttivo aperto con tutti i soggetti della parte pubblica, Governo, Regioni e Sisac. Non vogliamo però essere eccessivamente ottimisti e dobbiamo prepararci ad alzare il tiro qualora nel prosieguo della trattativa si renderà necessario. Indispensabile sarà il nostro impegno a sostenere il ricambio generazionale sia nella Medicina Generale sia anche, in collaborazione con altre associazioni della professione medica, nell'area della dipendenza. Un'altra priorità, che speriamo di affrontare e risolvere nel giro di poche settimane, riguarda il diritto/dovere del medico di famiglia di poter prescrivere ai propri pazienti cronici, in particolare diabetici e bronchitici cronici, i farmaci più appropriati in termini di efficacia clinica. Abbiamo già avuto dall'Aifa, e in particolare dal professor Melazzini, un'ampia apertura al confronto. Ci auguriamo davvero di poter comunicare il raggiungimento di questo obiettivo nel corso del nostro appuntamento congressuale.

#### IL MENSILE DELLA FIMMG



Fondato nel 1963  
 da Giovanni Turziani  
 e Alberto Rigattieri

Piazza G. Marconi 25  
 00144 Roma  
 TEL 06.54896625  
 FAX 06.54896645  
[www.fimmg.it](http://www.fimmg.it)

**Direttore responsabile**  
 Firenze Corti

**Comitato di redazione**  
 Esecutivo nazionale Fimmg

**Coordinamento editoriale**  
 Eva Antoniotti

**Hanno collaborato**  
 Gennaro Barbieri,  
 Lucia Conti,  
 Ruggero Fassone,  
 Ester Maragò,  
 Paolo Morato,  
 Francesco F. Morbiato,  
 Stefano A. Nobili,  
 Giovanni Rodriguez,  
 Francesca Taormina

**Progetto grafico e impaginazione**



Edizioni Health Communication

**Editore**  
 Edizioni Health Communication  
 Via V. Carpaccio 18  
 00147 Roma  
[redazione@hcom.it](mailto:redazione@hcom.it)  
 TEL 06.59.44.61

**Stampa**  
 Union Printing - Viterbo

Registrazione al Tribunale  
 di Bologna n. 7381 del  
 19/11/2003

Sped. in abb. postale  
 D.L. 353/2003  
 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46)  
 art. 1, comma 1, dcb Roma  
 Finito di stampare  
 nel mese di settembre 2017



CHIA LAGUNA 2-7 OTTOBRE 2017

## UN PROGRAMMA PER LA MEDICINA GENERALE: DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE

Il 74° Congresso nazionale Fimmg Metis, che si tiene dal 2 al 7 ottobre nel complesso di Chia Laguna (Domus Maria, Cagliari), affronta il nodo centrale per tutti i sistemi sanitari del mondo occidentale: come rispondere alle nuove sfide della prevenzione, alla crescente domanda espressa dalle cronicità e, per il nostro paese in particolare, all'urgenza del ricambio generazionale, mantenendosi efficienti e disponibili

CHE LO SNODO SIA NELLA MEDICINA GENERALE è ormai opinione diffusa e condivisa: la MG, capillarmente diffusa sul territorio in prossimità delle cittadine e dei cittadini, può rispondere a moltissimi dei bisogni espressi dagli ammalati cronici, può farlo meglio e può farlo con costi, economici e sociali, inferiori alle strutture ospedaliere.

Ma questa convinzione si scontra, massimamente in Italia, con un'inerzia delle scelte programmatiche, che tardano ad assegnare alla MG strumenti e risorse che le consentano di sostenere davvero l'urto della domanda crescente. Come definire i nuovi compiti? Come valutarne l'impatto? E come retribuirli?

Le risposte messe in campo a livello regionale, dal Piemonte al Veneto alla Lombardia alla Toscana (nelle loro grandi differenze), mostrano risultati positivi,

ma non possono risolvere la questione strategica nazionale, creando una situazione di difficoltà che, a cascata, ricade anche sulla generalità delle persone (le non-croniche) e che rischia di minare la tenuta professionale e la sostenibilità economica dell'intero sistema sanitario. Restano dunque aperte le criticità e proprio all'esame di questi aspetti sono dedicate le giornate del 74° Congresso nazionale Fimmg-Metis, articolate in tavole rotonde, master, seminari e workshop.

### Le sedute congressuali plenarie

Il Congresso si aprirà la mattina del 2 ottobre, con gli interventi di presentazione di **Silvestro Scotti**, **Malek Mediati** e **Donatella Alessio**, seguiti dalla tradizionale consegna del premio Mario Boni.

A seguire due tavole rotonde: una dedicata a *Evoluzione della Medicina Ge-*

*nerale: la personalizzazione delle cure come indicatore di performance*, moderata da **Giacomo Caudo**, e l'altra rivolta al Valore della prevenzione vaccinale. Martedì 3 ottobre, il tema della tavola rotonda, moderata da **Vittorio Boscherini**, sarà *La ricerca in Medicina Generale strumento per il management delle patologie croniche*.

Mercoledì 4 ottobre, in mattinata, due appuntamenti: il primo, *La nuova Responsabilità Professionale del personale sanitario*, moderato da **Stefano Zingoni**; il secondo, *Le cure primarie tra ACN, indicatori di performance e bisogni dei cittadini*, moderato da **Pier Luigi Bartoletti** e con il contributo scientifico di **Federico Spandonaro**.

Nel pomeriggio di mercoledì sarà il momento di confronto con le grandi realtà del mondo della sanità italiana. È prevista la partecipazione di **Massimo Scacca-**

### Poster al Congresso

Tra le novità di quest'anno, l'iniziativa di ospitare una rassegna di poster scientifici della Medicina Generale.

Il poster espone in modo efficace e sintetico un argomento di studio e di approfondimento: una ricerca, una tesi, la proposta di modelli organizzativi, case report e così via.

All'interno della strategia di Fimmg e di questo Congresso, il progetto mira a dare spazio tramite i "poster" alla divulgazione dei dati, delle idee e dei

## Simpesv: verso un ambulatorio degli stili di vita

Nel corso del 74° Congresso nazionale Fimmg, la Società Italiana di Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita (Simpesv) presenta una serie di eventi quotidiani, tavole rotonde, workshop e seminari, raccolti sotto il titolo *Percorsi Simpesv per un ambulatorio degli stili di vita*. Come conciliare attività fisica e patologie croniche, come approcciare la medicina di genere, come accogliere il paziente fragile e la sua famiglia saranno alcuni

dei temi al centro dei lavori. L'obiettivo è mettere a disposizione dei Medici di Famiglia una serie di strumenti gestionali per la tutela della salute dei cittadini, utili alla crescita professionale dei Medici di Medicina Generale che, anche come riferimento per i colleghi nelle diverse tipologie di aggregazioni funzionali di MG, desiderino conoscere o approfondire il proprio sapere nel campo degli Stili di Vita Sani.



barozzi (presidente Farindustria), Enrique Hausermann (presidente Assogenerici), Roberta Chersevani (presidente Fnomceo), Massimo Garavaglia (assessore all'Economia Regione Lombardia), Antonio Saitta (assessore alla sanità della Regione Piemonte e coordinatore della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni).

Sarà quindi il momento della **relazione del segretario nazionale Silvestro Scotti**, dopo la quale è previsto l'intervento della ministra della Salute **Beatrice Lorenzin**. Giovedì **5 ottobre**, in mattinata una tavola rotonda su *Vaccinazioni diritto individuale e dovere sociale*, mentre nel tardo pomeriggio si terrà un confronto tra delegati ed Esecutivo Nazionale su alcune aree tematiche di particolare rilievo: *Rinnovo Convenzione nazionale e dinamiche contrattuali locali; Rapporti con la professione; Vita associativa negli organismi periferici*

*del sindacato; Aggiornamento del codice di autodisciplina per l'esercizio del diritto di sciopero (sciopero informatico).*

Venerdì **6 ottobre**, la mattinata si aprirà con una tavola rotonda sul tema *Ricambio generazionale e "crisi" della Medicina Generale*, moderata da **Filippo Anelli** e introdotta da **Alberto Olivetti**.

A seguire tavola rotonda su *BPCO: nuove LLGG gold e implementazione in Italia*, moderata da **Fiorenzo Corti**.

Nel pomeriggio la tavola rotonda sarà dedicata a *La medicina di Genere*, con moderatore **Walter Marrocco**.

Sabato **7 ottobre**, ultima tavola rotonda dedicata a *La formazione tra cronicità, carenze e innovazione: le prospettive di una categoria*. Infine, una rassegna delle *Esperienze del territorio: Fabio Bono* (Parma); *Enrico Delfini* (Bologna); *Ombretta Papa* (Roma); *Lauri, Pozzi* (Milano); *Trifone Lombardo* (Bari).

A fine pomeriggio Silvestro Scotti tirerà le fila delle giornate congressuali, con uno spazio di confronto conclusivo.

### Master, seminari e workshop

Troppo numerosi per poter essere riassunti, i momenti di confronto e di formazione professionale sono sempre più importanti nella prospettiva della MG del presente e del futuro. La gestione delle vaccinazioni, i corsi per l'utilizzo dei defibrillatori, l'approccio alla patologia del dolore nel setting della MG, la gestione di pazienti con diabete, con BPCO, con patologie prostatiche. E accanto a questo incontri dedicati alle problematiche amministrative e fiscali.

### Ecografia in MG

Appuntamento fisso ormai nei Congressi Fimmg, non potevano mancare gli incontri coordinati da Fabio Bono e dedicati all'utilizzo dell'ecografo nello studio del medico di Medicina Generale: corsi di base o dedicati a specifiche patologie.

Il programma dettagliato, completo e aggiornato del 74° Congresso Fimmg-Metis è consultabile sul sito [www.fimmg.org](http://www.fimmg.org)

## Come retribuire la performance?

Nel mondo, fino a qualche anno fa, per i medici di famiglia esistevano due sole modalità di remunerazione a cui corrispondevano due differenti comportamenti professionali:

- il pagamento a prestazione (*fee-for-service*)
- il pagamento a quota capitaria, ovvero relativo al numero dei pazienti iscritti a un medico, o a un gruppo di medici (*capitation*).

Il *pagamento a prestazione*, tipico dei modelli mutualistici "Bismarck" (Germania e Francia e parte del Canada), incentiva la produzione di servizi (visite, prescrizioni farmaceutiche e diagnostiche) e lega il medico al paziente solo per un episodio di malattia: il paziente non è tenuto a scegliere un medico di fiducia e può rivolgersi al medico che preferisce.

Il *pagamento a quota capitaria*, tipico dei modelli universalistici "Beveridge" (esempio Italia e Regno Unito), comporta la scelta da parte del paziente di un medico di fiducia e dovrebbe garantire da una parte una presa in carico "globale" del paziente e dall'altra la funzione di filtro (*gatekeeping*) nell'accesso all'assistenza specialistica e ospedaliera. È questo un modello che generalmente induce nei medici un comportamento certamente molto meno interventista rispetto a quello basato sul pagamento a prestazione. Dal momento in cui è stata evidenziata la necessità di sviluppare un disease management delle malattie croniche e di valutare gli esiti di tale intervento sulla salute della popolazione, è anche iniziato lo sviluppo di nuovi modi di remunerazione dei medici di famiglia, aggiuntivi ed integrati alle due precedenti forme, basati sul raggiungimento di obiettivi predefiniti, clinici e/o organizzativi. Si tratta di un nuovo modo di remunerazione (*pay-for-performance - P4P*) destinato a incidere profondamente sul comportamento professionale dei medici e sull'organizzazione delle loro attività, che è stato declinato ed applicato diversamente in molti Paesi.

**successi clinici della Medicina Generale, in modo da contribuire alla sua valorizzazione.**

**I poster che saranno esposti negli spazi congressuali sono stati selezionati nei mesi precedenti da una commissione e verranno sottoposti alla valutazione dei partecipanti al Congresso Fimmg-Metis.**

**L'autore del poster che avrà ricevuto il maggior numero di preferenze sarà invitato gratuitamente al Congresso del 2018.**



*Quotidiano on line di informazione sanitaria*



*Quotidiano on line di in*



---

**Il primo quotidiano on line  
interamente dedicato  
al mondo della sanità.**

# quotidiano **sanità.it**

---

**Scienza, medicina, farmaci,  
politica nazionale e regionale,  
economia e legislazione.**

---

**Notizie, interviste, dibattiti,  
documenti, analisi e commenti  
dal mondo della sanità.**



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

Utenti unici  
**1,2 MLN**  
Pageviews  
**1,4 MLN**  
Dati da  
Google Analytics  
dell'ultimo mese

**Qse**

**Quotidiano  
Sanità**  
*edizioni*

---

**Ogni giorno sul web tutta la sanità che conta.**

# LA CHANCE DEI BIOSIMILARI PER LA SOSTENIBILITÀ DELLE CURE

ENTRAMBI I DATI – CONTENUTI NEL RAPPORTO SEMESTRALE DEL CENTRO STUDI IBG (Italian Biosimilars Group) – danno conto dell'evoluzione dei consumi successiva all'introduzione sul mercato dei corrispondenti biosimilari, documentando il corrispondente ampliamento della platea dei pazienti assistiti.

Un effetto auspicato, vista la crescente importanza dei farmaci biologici e del ruolo che essi sono destinati ad avere nei prossimi decenni. È noto infatti che le biotecnologie hanno reso possibile lo sviluppo di cure estremamente efficaci e mirate per molte patologie gravi. I farmaci biologici hanno già contribuito al trattamento di milioni di pazienti affetti da malattie come i tumori, la sclerosi multipla, il diabete, l'artrite reumatoide e altre malattie autoimmuni e rare: per questo motivo già oggi 7 tra i primi farmaci al mondo per fatturato sono biologici e ci si augura che l'avvento di nuove terapie offra nel giro di pochi anni una risposta a malattie in precedenza incurabili.

L'altra faccia della medaglia è rappresentata dall'ormai noto rebus della "sostenibilità": i nuovi farmaci – come ad esempio gli anticorpi monoclonali (farmaci a bersaglio molecolare) – a causa dell'alta tecnologia produttiva, sono molto costosi e stanno ponendo problemi di accesso anche nei Paesi più avanzati. Basti pensare, ad esempio, che nel 2012, nei Paesi europei a più alto reddito, solo il 15% dei pazienti eleggibili poteva ricevere il trattamento per l'artrite reumatoide. È per questo motivo che l'Europa ha puntato da subito sui farmaci biosimilari, facendo da apripista per l'ampliamento della platea dei pazienti eleggibili al trattamento con le terapie innovative. Il bilancio lo ha tracciato a maggio la Commissione UE con un rapporto commissionato a Quintiles IMS (*The Impact of Biosimilar Competition in Europe*): lanciati in com-

Tra il 2014 e il 2016 le dosi dell'anticorpo monoclonale Infliximab consumate in Italia sono passate da un totale di 242 mila UMF (unità minime frazionabili) a 265 mila, con un incremento del 10%. Allo stesso modo, tra il 2009 e il 2016, le dosi di Filgrastim consumate in Italia sono passate da un totale di 274 mila UMF a 613 mila, 265 mila, registrando di fatto un raddoppio dei consumi

mercio in Europa oltre dieci anni fa i biosimilari hanno determinato, nel tempo, riduzioni del costo delle terapie tra il 10% e il 50% nelle diverse aree terapeutiche e si stima che tra il 2007 e il 2020 l'utilizzo dei biosimilari dovrebbe determinare, negli otto principali Paesi UE, un risparmio complessivo compreso tra gli 11,8 e

33,4 miliardi di euro. Entro il 2020, inoltre, perderanno la tutela brevettuale in Europa 12 farmaci biologici con vendite globali di 78 miliardi di euro.

Alla luce di questi dati, per gli analisti del settore il percorso è già tracciato: il mercato mondiale dei biosimilari – che ha quotato 2,5 miliardi di dollari nel 2014





“  
**La Commissione UE e l’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno lavorato a quattro mani su una Guida destinata ai professionisti del settore sanitario, pubblicata in maggio e realizzata alla luce delle esperienze maturate sul campo in questo decennio (*Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals*)**

e 3,30 miliardi di dollari nel 2016 – dovrebbe arrivare a tagliare nel 2023 il traguardo dei 10 miliardi di dollari. Fattori cruciali di crescita saranno l’aumento della consapevolezza sui biosimilari tra pazienti e i medici e l’aumento della popolazione in età geriatrica, che dovrebbe determinare l’aumento del numero di pazienti con patologie croniche, in particolare il diabete e il cancro. A giocare un ruolo chiave saranno però anche le politiche di rimborso e gli interessi crescenti delle compagnie di assicurazione a rendere accessibili i biosimilari. Al di là degli aspetti puramente economici – la compresenza sul mercato di una maggiore scelta di principi attivi biologici e biosimilari – in ciascuna area terapeutica rappresenta comunque sia per il medico che per il paziente la miglior garanzia di poter accedere alle cure più appropriate per ciascuna condizione patologica. È in quest’ottica che anche la Commissione UE e l’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno lavorato a quattro mani su una Guida destinata ai professionisti del settore sanitario, pubblicata in maggio e realizzata alla luce delle esperienze maturate sul campo in questo de-

**Fig1. Perché i biosimilari non sono considerati farmaci generici: differenze a confronto**

Farmaci generici	Farmaci biosimilari
Sono generalmente derivanti da un processo di sintesi chimica	Sono ottenuti da una fonte biologica
È generalmente possibile ottenere esattamente la stessa molecola	È possibile riprodurre la molecola con un elevato grado di somiglianza come conseguenza dei metodi unici di biomanufacturing e a causa della variabilità biologica naturale
Sono generalmente a molecole più piccole e più facili da caratterizzare	Si tratta di molecole più grandi, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione
Sono richiesti dati completi sulla qualità farmaceutica	Oltre ai dati completi sulla qualità farmaceutica sono richiesti studi di qualità aggiuntivi che confrontano la struttura e l’attività biologica del biosimilare con il farmaco di riferimento
Il loro sviluppo è basato sulla dimostrazione della bioequivalenza (la dimostrazione cioè del fatto che il medicinale generico-equivalente e il prodotto di riferimento, in condizioni simili, rilasciano la sostanza attiva nell’organismo allo stesso tasso e nella stessa misura	Il loro sviluppo è basato sulla dimostrazione della biosimilarità utilizzando studi di comparabilità (ovvero il confronto globale testa a testa del biosimilare con il medicinale di riferimento per evidenziare un’elevata similarità nella struttura chimica, nella funzione biologica, nell’efficacia, nella sicurezza e nell’immunogenicità
I requisiti clinici di dati sono principalmente studi di bioequivalenza farmacocinetica	Oltre agli studi comparativi farmacocinetici e farmacodinamici, potrebbero essere necessari dati di sicurezza e di efficacia, in particolare per i farmaci biologici più complessi
Tutte le indicazioni approvate per il medicinale di riferimento possono essere concesse sulla base della dimostrata bioequivalenza, senza la necessità di ulteriori dati clinici	L’efficacia e la sicurezza devono essere giustificati in ogni indicazione. Tuttavia, i test clinici confermativi con il biosimilare non sono di solito necessari in tutte le indicazioni che sono state approvate per il medicinale di riferimento. Dopo la dimostrazione della biosimilarità, l’extrapolazione dei dati ad altre indicazioni è possibile se le prove scientifiche disponibili riguardano tutti gli aspetti specifici di queste indicazioni

**Fig2. Farmaco biologico di riferimento e biosimilare: percorsi di sviluppo a confronto**

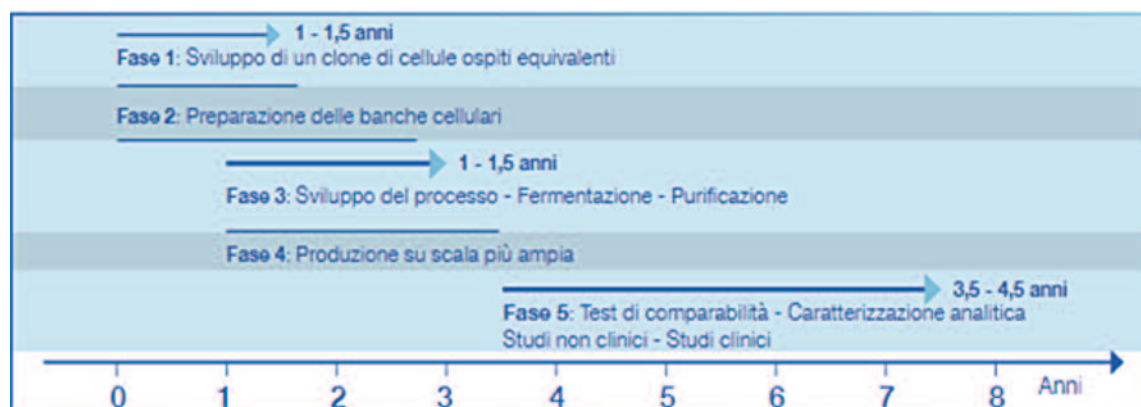
Farmaco biologico contenente una nuova sostanza attiva (farmaco di riferimento)	Farmaco biosimilare
Non esiste alcun dato pregresso sui parametri di sicurezza ed efficacia della sostanza attiva e del prodotto	Il biosimilare usufruisce della conoscenza dei dati di sicurezza ed efficacia derivanti da anni di uso clinico del farmaco
Lo sviluppo del farmaco biologico mira a dimostrare la sicurezza e l’efficacia direttamente nei pazienti	Lo sviluppo del biosimilare ha lo scopo di dimostrare la comparabilità in termini di sicurezza ed efficacia con il farmaco di riferimento stabilendo la biosimilarità tra i due prodotti
Gli studi di comparabilità sono necessari solo per le eventuali modifiche produttive introdotte durante lo sviluppo (es. produzione di lotti più grandi per gli studi clinici)	Sono previsti studi comprensivi di comparabilità con il medicinale di riferimento
È necessaria la raccolta di dati non clinici completi (analisi farmacologica e tossicologica)	La quantità dei dati non clinici richiesti è determinata dall’esito degli studi di qualità
Sono previsti studi clinici convenzionali per dimostrare l’efficacia e la sicurezza in tutte le indicazioni terapeutiche dichiarate	Sono necessari studi clinici comparati per escludere che tra i due farmaci esistano differenze clinicamente significative
I trial clinici sono concepiti principalmente con l’obiettivo di effettuare confronti con un placebo o con gli standard di terapia già in uso, utilizzando standard di misurazione significativi (hard endpoint come l’outcome a lungo termine, la mortalità, i danni strutturali) e una popolazione di pazienti sufficiente a dimostrare il beneficio	I trial clinici sono concepiti principalmente con l’obiettivo di dimostrare l’equivalenza clinica con il biologico di riferimento utilizzando endpoint sensibili in una popolazione in cui possono essere rilevate le differenze di prodotto relative alle prestazioni cliniche
La valutazione del rapporto rischi-beneficio positivo viene effettuata principalmente in base a studi di sicurezza e di efficacia nella popolazione desiderata	La valutazione del rapporto rischio-beneficio positivo si basa sulla dimostrazione della biosimilarità (utilizzando studi di comparabilità)

cennio (*Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals*). Il primo biosimilare a livello mondiale, la somatropina, è stata approvata nell’UE nel 2006: da allora i farmaci biosimilari hanno generato più di 400 milioni di giorni di esperienza clinica sui pazienti

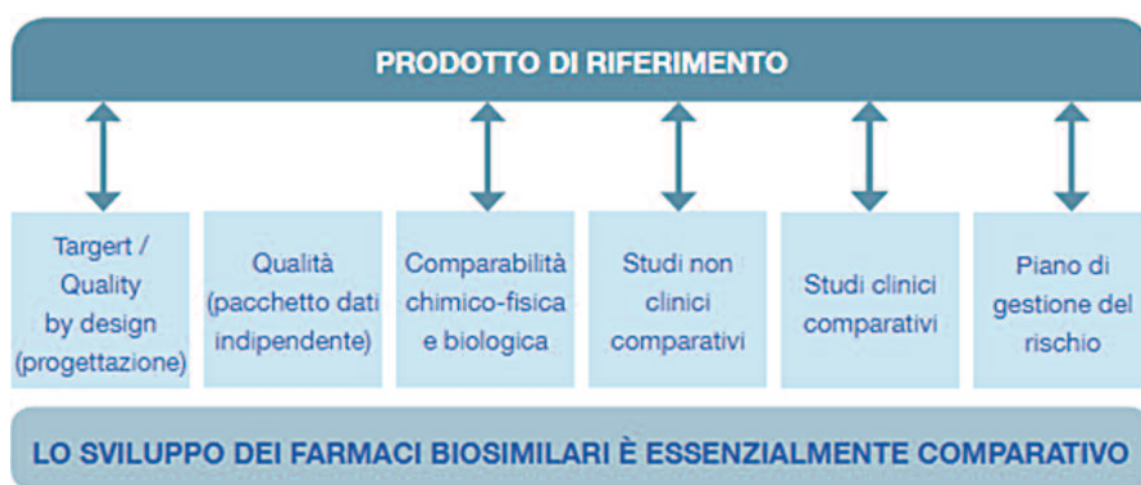
in tutta Europa, i biosimilari approvati sono oltre 20 e sono disponibili per i pazienti in oltre 60 Paesi.

**Un percorso approvativo e l’identikit delle cure**  
 L’avvento dei biosimilari e l’evolversi del

**Fig 3. Tempistica dello sviluppo di un farmaco biosimilare**



**Fig 4. I pilastri per lo sviluppo e la commercializzazione di un biosimilare**



relativo mercato hanno determinato ovviamente anche l'evoluzione degli specifici aspetti normativi. Dal 1995 tutti i farmaci biologici devono essere valutati a livello centrale dall'EMA tramite la cosiddetta "procedura centralizzata": in caso di parere scientifico positivo emanato dal Comitato per i Prodotti Medicinali ad uso umano (CHMP), la Commissione UE prende una decisione formale sull'autorizzazione all'immissione in commercio. Dal 2004 l'Europa è stato introdotto anche uno specifico percorso normativo e regolatorio anche per lo sviluppo e l'autorizzazione dei farmaci biosimilari: a questi ultimi si applicano gli stessi principi generali adottati a livello comunitario per i farmaci biologici di riferimento. Il farmaco biosimilare non è e non può essere considerato il generico-equivalente di un farmaco biologico. Ciò è dovuto soprattutto a quella variabilità naturale intrinseca alla natura stessa dei farmaci biologici e alla complessità del processo produttivo basato sull'uso delle biotecnologie che non consentono una replica esatta della microeterogeneità molecolare. Per questo motivo per l'approvazione dei farmaci biosimilari sono necessari studi

più complessi rispetto a quelli richiesti per l'approvazione dei generici-equivalenti, per garantire che le differenze minime eventualmente rilevate non influenzino la sicurezza o l'efficacia del medicinale. In aggiunta agli studi previsti per tutti i medicinali autorizzati nell'UE e orientati a verificare la qualità del prodotto, il rispetto degli standard produttivi e la rispondenza all'uso clinico previsto, la legislazione comunitaria prescrive per il farmaco biosimilare tutta una serie di studi necessari a dimostrarne la comparabilità in termini di qualità, sicurezza ed efficacia (effetto terapeutico) con il farmaco di riferimento, e di dimostrare l'assenza di significative differenze cliniche rispetto al farmaco di riferimento. Gli studi di comparabilità rappresentano dunque la pietra angolare dello sviluppo di un farmaco biosimilare, perché comportano un confronto completo tra biosimilare e farmaco di riferimento. Non a caso quindi l'esercizio di comparabilità è concepito come un processo passo-passo su misura per ogni prodotto, nell'ambito del quale i risultati degli studi di qualità comparativi vengono utilizzati per determinare l'entità e il tipo

“  
**Gli studi di comparabilità rappresentano la pietra angolare dello sviluppo di un farmaco biosimilare, perché comportano un confronto completo tra biosimilare e farmaco di riferimento**

di studi non clinici e clinici necessari nelle successive fasi di sviluppo, sempre allo scopo di escludere il sussistere di differenze capaci di determinare diverse performance cliniche tra i due prodotti. Si parte dagli studi in vitro (studi di qualità comparativi), che confrontano la struttura proteica e la funzione biologica individuale anche le più piccole differenze clinicamente rilevanti tra il biosimilare e il suo farmaco di riferimento. Si prosegue con gli studi farmacodinamici in vitro (studi comparativi non clinici), che analizzano il rapporto tra attivazione (o inibizione) dei target fisiologici e gli immediati effetti fisiologici nelle cellule (Studi comparativi non clinici). Si prevedono studi tossicologici in vivo se il biosimilare viene prodotto in un nuovo tipo di cellula o organismo, o quando la formulazione include nuovi eccipienti non utilizzati in precedenza. Si conclude con i test clinici comparati il cui scopo non è quello di dimostrare sicurezza ed efficacia nei pazienti - dato già acquisito nei trial realizzati per il farmaco di riferimento - ma invece tarati nell'ottica di confermare la biosimilarità e affrontare tutte le questioni eventualmente pendenti a conclusione dei precedenti studi analitici e funzionali. È essenziale che i medici - di oggi e ancor più di domani - siano consapevoli di questi percorsi e siano messi in condizione di familiarizzare precocemente con tutte le opportunità terapeutiche destinate a diventare di sempre più ampio uso nella pratica clinica. Tanto più in un panorama italiano che registra una grande eterogeneità di indirizzi a livello regionale a fronte di una evidente scarsità di informazione certificata sia dedicata ai clinici che ai pazienti.



# PNEUMOCOCCO: I RISULTATI POSITIVI DELLA VACCINAZIONE CON PCV13

Le recenti scelte legislative hanno posto le vaccinazioni al centro di un acceso dibattito, basato su un confronto ideologico, prima ancora che scientifico, evidenziando la necessità di ribadire il loro valore sociale, etico ed economico

**Paolo Morato**  
**Ruggero Fassone**  
Referenti Area  
Vaccini Fimmg  
Regione Piemonte

SU SCALA GLOBALE, appare sempre più chiaro l'intento di collocare la riduzione del *burden* delle malattie infettive prevenibili da vaccino tra le priorità di Sanità Pubblica, come testimoniano le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nell'ambito del *Global Vaccine Action Plan 2011-2020*(1). Anche a livello nazionale il messaggio veicolato attraverso l'approvazione del nuovo *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019*, e soprattutto attraverso l'inserimento delle indicazioni in esso contenute nei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza, appare perfettamente in linea con la medesima strategia(2). Certamente tra le malattie infettive prevenibili da vaccino, quelle batteriche invasive hanno un rilevante impatto clinico, manifestandosi frequentemente con profili di considerevole gravità. L'agente eziologico più comune, tra le malattie batteriche invasive, è lo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco), in grado di indurre quadri clinici eterogenei che comprendono infezioni invasive, come meningite e sepsi, batteriemie o polmoniti batteriemiche, ma anche quadri lo-

calizzati come polmonite, infezione delle prime vie respiratorie e otite.

**Lo pneumococco nel 2016 ha causato 1.462 casi di malattia invasiva**, con un aumento del numero assoluto di casi rispetto al 2014 (955) e al 2015 (1.250). La maggiore incidenza di malattia invasiva da pneumococco si è registrata anche nel 2016 tipicamente a carico di bambini nel primo anno di vita e di adulti con età superiore ai 64 anni, rispettivamente con 5 e 6,43 nuovi casi per 100.000 sul territorio nazionale(3). In Piemonte, grazie alla maggiore sensibilità dei sistemi di sorveglianza, l'incidenza si è attestata negli ultimi anni su valori nettamente più alti, rispetto alla media nazionale, per entrambe le fasce di età. Nei bambini con meno di un anno di età l'incidenza è stata pari a 7,9, 7,9 e 13,1 per 100.000 rispettivamente negli anni 2012, 2013 e 2014, fino a registrare un brusco calo nel 2015 con un'incidenza di 2,6(4). Dato quest'ultimo ascrivibile alla **progressiva introduzione della vaccinazione universale con vaccino polisaccaridico coniugato 13 valente (PCV13)** e all'incremento della copertura vaccinale.

Infatti, la disponibilità a partire dal 2010 del PCV13, per la prevenzione delle patologie causate da pneumococco in ambito pediatrico, contenente sei sierotipi aggiuntivi rispetto al precedente PCV7, ha consentito di registrare una significativa riduzione dell'incidenza delle infezioni pneumococciche invasive legate ai sierotipi vaccinali(5).

L'adozione di questo vaccino anche in Piemonte testimonia come le Istituzioni Regionali si siano mosse nella direzione indicata dal Ministero che raccomanda il *raggiungimento della massima protezione possibile, in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi*(2).

Pur riconoscendo il prezioso impegno volto al raggiungimento degli obiettivi di copertura fissati dal Ministero, occorre altresì sottolineare il margine di miglioramento che resta da colmare. Nonostante il Piemonte figuri tra le Regioni virtuose, avendo raggiunto nel 2015 una copertura vaccinale antipneumococcica del 91,32% (ben al di sopra dunque della media nazionale di 88,73%) ancora molto bisogna fare per raggiungere e stabilizzare obiettivi soddisfacenti; consci del trend in diminuzione delle coperture vaccinali antipneumococciche, passate dal 92,68% nel 2013 al 92,54% nel 2014 e infine al 91,32% nel 2015(6).

La necessità di raggiungere e mantenere

Tab. 1. Condizioni a rischio elevato di infezione invasiva e relative vaccinazioni raccomandate

Condizione	Streptococcus pneumoniae	Neisseria meningitidis	Haemophilus influenzae
Alcolismo cronico	✓		
Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia in elezione	✓	✓	✓
Cardiopatie croniche	✓		
Deficit fattori del complemento (*)	✓	✓	✓
Diabete mellito tipo I	✓	✓	
Difetti dei Toll like receptors di tipo 4		✓	
Difetti della properdina		✓	
Emoglobinopatie	✓	✓	✓
Epatopatie croniche gravi	✓	✓	
Immunodeficienze congenite e acquisite compresi leucemie, linfomi, mieloma multiplo, neoplasie diffuse, trapianto d'organo o di midollo, soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne e soggetti con patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine	✓	✓	✓
Infezione da HIV	✓	✓	
Insufficienza renale/surrenale cronica	✓	✓	
Malattie polmonari croniche	✓		
Perdita di liquor da cause congenite o acquisite	✓	✓	✓
Personale di laboratorio esposto a N. meningitidis		✓	
Portatori di impianto cocleare (**)	✓		✓

(\*) Appartengono a questa condizione di rischio anche i soggetti trattati con il principio attivo Eculizumab<sup>1</sup>, in quanto si tratta di un inibitore del complemento terminale che si lega specificamente alla proteina C5.

(\*\*) Non ci sono evidenze che i soggetti con impianto cocleare siano a rischio aumentato di meningite da *Neisseria meningitidis*, mentre la vaccinazione contro l'Hib può essere presa in considerazione in questa categoria di soggetti<sup>2</sup>.

un'alta copertura vaccinale è sostanziata inoltre dalla provata efficacia del vaccino nel ridurre il carriage naso-faringeo in neonati e bambini, abbassando il rischio globale di trasmissione, con una conseguente riduzione delle infezioni pneumococciche invasive nella popolazione adulta non vaccinata(7). Quanto sopra, associato alla preoccupante crescita del fenomeno della multi-antibiotico resistenza, avvalorata la necessità di un urgente potenziamento delle strategie vaccinali(8).

Queste dovranno essere ripensate sulla base dei nuovi bisogni di salute del cittadino, dell'aumentato livello socio-culturale, ma anche sulla base del rapido moltiplicarsi e diversificarsi delle fonti di informazione. Le Istituzioni Regionali in Piemonte hanno già ampiamente dimostrato di avere consapevolezza dei mutamenti che il mondo sanitario è chiamato ad affrontare, ma è auspicabile un rafforzamento del lavoro congiunto, finora svolto, da Istituzioni, operatori sanitari e cittadini affinché possano essere individuati e raggiunti obiettivi di salute sempre più ambiziosi (Fig. 1).

Il recente Piano Nazionale Vaccini prevede che l'offerta della Vaccinazione Antipneumococcica sia estesa agli ultra 65enni oltre che agli individui a rischio. L'obiettivo del Piano è il raggiungimento di coperture per la vaccinazione pneumococcica del 75% come obiettivo minimo perseguibile e del 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio.

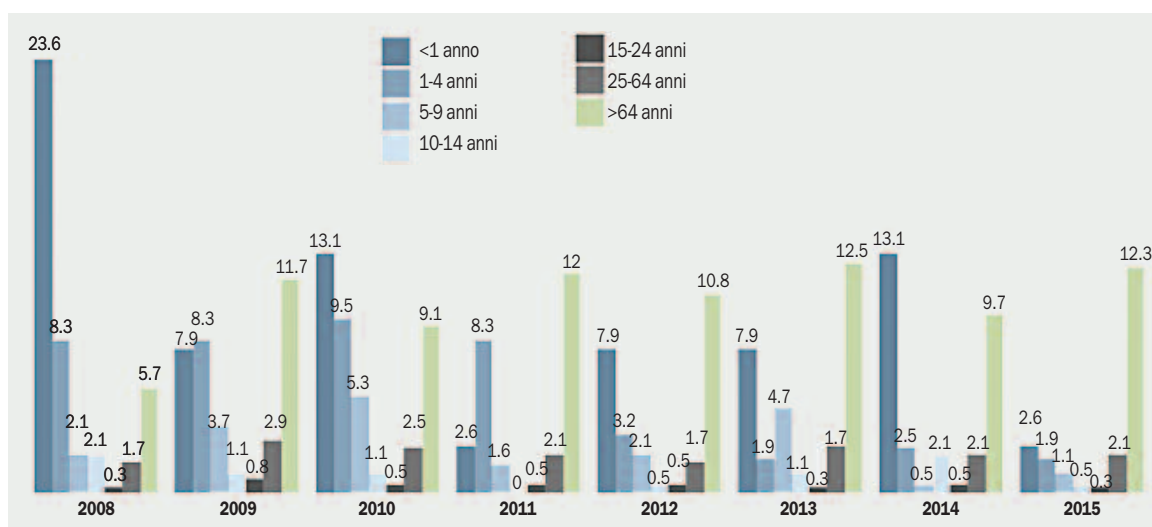
Si renderà quindi necessario, anche nella regione Piemonte, prevedere una strategia allargata nell'adulto rispetto all'attuale; al momento sono state allargate le categorie di rischio, come si può notare dalla tabella 1.

Si sta lavorando per l'introduzione della vaccinazione antipneumococcica nei soggetti adulti a partire dalla prossima stagione antinfluenzale. La coorte target destinataria dell'offerta è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età.

La schedula vaccinale, la strategia e le modalità di offerta di tale vaccinazione verranno definite nel giro di poco tempo.

La Fimmg è stata presente all'Accademia delle Scienze il 12 giugno all'importante convegno dal titolo *La parola tra medico e paziente contro falsità e pseudo scienza*, dove il Segretario Regionale, Roberto Venesia, ha affrontato il tema del *Ruolo del medico di medicina generale nella politica vaccinale* in un confronto con l'Università e la Direzione Generale della Regione Piemonte.

Fig. 1. Tassi di incidenza di malattie invasive da pneumococco per fasce d'età



## Bibliografia

- (1) WHO. Global Vaccine Action Plan 2011-2020 [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/)
- (2) Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2571](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2571)
- (3) Istituto Superiore di Sanità. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 16 novembre 2016 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/EpidItalia.asp>
- (4) Servizio di riferimento Regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SEREMI). Malattie batteriche invasive. <http://www.seremi.it/viz-condizioni/Malattie%20batteriche%20invasive>
- (5) Ministero della Salute. Circolare del 9 maggio 2017. Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=59229&parte=1%20&serie=null>
- (6) Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica - Coperture vaccinali. Anno 2015 - Coperture per singolo antigene. [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_8\\_3\\_1.jsp?id=20](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?id=20)
- (7) Fortunato F. et al. Impact of Pneumococcal Conjugate Universal Routine Vaccination on Pneumococcal Disease in Italian Children. *J Immunol Research*, 2015.
- (8) WHO. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014 <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>

## Caffè e tea proteggono il fegato

Secondo un recente studio pubblicato su *Journal of Hepatology*, i ricercatori hanno scoperto che caffè e tea alle erbe possono proteggere dalla cirrosi epatica. Poiché queste bevande sono molto popolari, disponibili e poco costose, potrebbero diventare importanti nella prevenzione delle malattie epatiche avanzate. Le malattie epatiche croniche sono la 12<sup>a</sup> causa di morte in tutto il mondo e molto spesso sono associate a scorretti stili di vita. Al contrario, uno stile di vita più sano può aiutare a prevenire o migliorare la malattia epatica. La mortalità epatica è strettamente correlata allo sviluppo della cirrosi, conseguenza finale della fibrosi progressiva, dovuta all'infiammazione cronica. "Negli ultimi decenni, ci si è purtroppo orientati verso abitudini di vita più scorrette, come la diminuzione dell'attività fisica e una dieta ricca di grassi e alcol, almeno in alcune parti del mondo - spiega Louise JM Alferink, MD, del Dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Paesi Bassi - la dieta occidentale è tipicamente ricca di cibi lavorati con scarse sostanze nutritive e ricchi di zuccheri artificiali. Ciò ha portato non solo a un'epidemia di obesità, ma anche a un rapido aumento della prevalenza di malattie epatiche non alcoliche (NAFLD), dovute a un accumulo di grasso nel fegato, che assomigliano alla malattia epatica alcolica in persone che non superano due bicchieri al giorno di alcol. In questo contesto, un'alimentazione accessibile e poco costosa contenente caffè e tea e sono approccio vitale per trovare modi per fermare l'incremento rapido delle malattie epatiche nei paesi sviluppati". "Ci sono dati epidemiologici e sperimentali - continua Alferink - che suggeriscono che il caffè ha benefici su enzimi epatici, epatite virale, NAFLD, cirrosi e cancro del fegato. Secondo studi precedenti, l'utilizzo del caffè è inversamente proporzionale alla mortalità complessiva della popolazione generale: il meccanismo esatto è sconosciuto, ma si pensa che il caffè eserciti effetti antiossidanti".

Nello studio di coorte di Rotterdam, sono stati raccolti dati su 2.424 soggetti, di 45 anni o più, abitanti in un sobborgo della città dei Paesi Bassi. Di tutti sono stati raccolti antropometrie, campionamento di sangue e imaging epatologico

con ultrasuoni addominali e Fibroscan®. Inoltre, i pazienti hanno completato un questionario alimentare, che includeva informazioni dettagliate su consumo di caffè e tea. Il consumo di caffè e di tea è stato suddiviso in tre categorie: nessuno, moderato (0-3 tazze al giorno) e frequente (più di 3 tazze al giorno). Il consumo di tea è stato ulteriormente classificato sulla base del tipo di tea: alle erbe, verde o nero. I ricercatori hanno scoperto che il consumo frequente di caffè era significativamente associato a una minore fibrosi del fegato. Sia l'assunzione frequente di caffè sia il consumo di tea alle erbe, anche in piccole quantità, erano significativamente associati a valori di fibrosi epatica inferiori. Infine, sebbene non sia stata trovata alcuna associazione diretta tra caffè, tea e la presenza di accumulo di grasso nel fegato (NAFLD), l'effetto del caffè sulla diminuzione della fibrosi epatica era significativo sia nel gruppo con e senza steatosi. Gli autori hanno quindi concluso che l'assunzione di frequenti caffè e tea alle erbe sembrano avere effetti benefici sulla prevenzione della fibrosi epatica anche prima che la malattia del fegato si sia sviluppata. Tuttavia, è necessaria una certa cautela nell'interpretazione dei risultati, come sottolineato da Salvatore Petta, Dottore di Ricerca in Gastroenterologia e Epatologia, dell'Università di Palermo e Giulio Marchesini, del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università Alma Mater, Bologna. Lo studio ha, infatti, incluso solo una popolazione caucasica anziana limitata nel numero: ciò ridimensiona una chiara conclusione circa l'effetto del caffè e del tea sul fegato; inoltre, la quantità di tea consumata è stata generalmente bassa, rendendo difficile la stima di qualsiasi effetto protettivo, infine è noto che sono presenti più di 100 componenti in caffè e tea, compresi polifenoli e caffeina, contenuti in entrambe le bevande in quantità molto diverse e variabili. Quindi, quando si chiede se la popolazione debba aggiungere caffè e tea regolarmente alla dieta quotidiana, la conclusione dei ricercatori è che sono necessari studi prospettici per identificare gli importi ottimali e il tipo di caffè e tea che portano alla protezione epatica. Louise J.M. Alferink et al. The Rotterdam study. *Journal of Hepatology*, 2017.



**Il consumo di caffè e di tea è stato suddiviso in tre categorie: nessuno, moderato (0-3 tazze al giorno) e frequente (più di 3 tazze al giorno). Il consumo di tea è stato ulteriormente classificato sulla base del tipo di tea: alle erbe, verde o nero**



# DAL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT ALLA DEMENZA UN VIAGGIO SENZA RITORNO ?

Con l'aumentare dell'età diminuisce la velocità di processazione delle informazioni e si evidenziano altri deficit di funzioni cognitive mediate dalla corteccia prefrontale, quali la working memory, la capacità di giudizio e pianificazione e la capacità di risolvere problemi, mentre altre funzioni cognitive o di controllo quali la memoria semantica o l'intelligenza fluida sembrano rimanere relativamente stabili. Un modesto declino della memoria, in particolare della parte di decodificazione delle informazioni, accompagna tipicamente il "normale invecchiamento cognitivo". Tuttavia i confini del normale invecchiamento cognitivo sono indefiniti e i quadri clinici delle sindromi predemenziali e della demenza sono al momento ancora in fase di progressiva definizione

**Francesco  
F. Morbiato,  
Francesca Taormina**  
Simpesv

L'ENORME INTERESSE DI CUI È OGGETTO da molti anni oramai il cervello senile, sia in fisiologia che in patologia, ha suscitato un grande numero di ricerche, di pubblicazioni e di convegni in ogni parte del mondo. Il fiorire di tali iniziative è legato sia a motivi di ordine demografico per l'allungamento della vita media e il conseguente incremento della popolazione anziana, sia a cause di carattere dottrinale che identificano nell'invecchiamento del cervello la regolazione



## Cos'è il Mild Cognitive Impairment

Con il termine *Mild Cognitive Impairment* la biomedicina ha identificato nel tempo lo "stato di transizione dello status cognitivo che si verifica nell'invecchiamento fisiologico e nella malattia di Alzheimer" (PETERSEN R. C. et al. 2001: 1985). Lo scopo di inquadrare nosograficamente la transizione da uno stato di normalità a una condizione di demenza era l'individuazione di uno stadio preclinico preludente all'AD, nella prospettiva di mettere in atto interventi medico-clinici anticipati che permettessero di procrastinare il più a lungo possibile il manifestarsi della patologia.

biologica dell'invecchiamento di tutto l'organismo. Le statistiche ufficiali, infatti, mostrano chiaramente perché l'invecchiamento cerebrale rappresenti oggi un problema che richiama l'attenzione non solo del mondo scientifico, ma anche di quello politico, sociale ed economico. Negli Usa si spendono mediamente cinquantamila miliardi delle vecchie lire all'anno per curare i tre milioni di dementi. In Italia si effettuano in media diciassette milioni di visite all'anno per di-

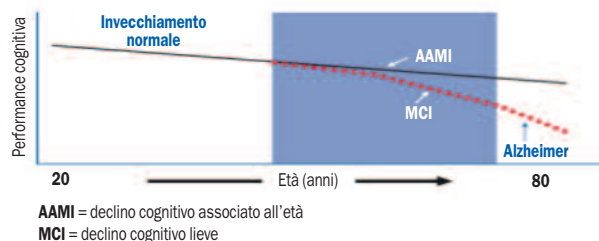
sturbi imputabili alla senescenza e le proiezioni statistiche prevedono un incremento rapidamente progressivo nella popolazione con età superiore ai sessantacinque anni delle patologie correlate con l'invecchiamento cerebrale. Nel mondo 47 milioni di persone soffrono di demenza e questo numero è destinato a salire, a causa dell'invecchiamento della popolazione, a 131 milioni entro il 2050. Questi dati implicano inoltre un grande impatto economico, che si pre-

## Continuum tra declino cognitivo lieve (NCI) e demenza



MCI si riferisce allo stato cognitivo e funzionale compreso tra invecchiamento normale e malattia di Alzheimer molto lieve (Petersen, 2004).

## Perdita di memoria e declino cognitivo nell'invecchiamento normale e nella malattia di Alzheimer



“  
**Il Mild Cognitive Impairment ha ormai ricevuto da tempo la dignità di entità clinica autonoma ed è stato introdotto alla fine degli anni '90 da Petersen e coll. (Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome- Arch. Neurol. 1999 Jun;56(6):760), allo scopo di identificare la fase di transizione tra l'invecchiamento cerebrale fisiologico e la demenza conclamata**

*sociated Memory Impairment* (disturbo di memoria associato all'età) con l'intento di inquadrare le modifiche delle capacità memoniche che si concretizzano nella senilità e che vengono considerate manifestazioni del normale status cognitivo age-related. In seguito, l'International Psychogeriatric Association ha suggerito l'adozione dell'espressione *Age-Associated Cognitive Decline* (declino cognitivo associato all'età) in riferimento alla compromissione di domini cognitivi multipli che si presume declinino con l'avanzamento dell'invecchiamento fisiologico. Infine, prima che si giungesse alla denominazione finale di Mild Cognitive Impairment, The Canadian Study of Health and Aging ha proposto il termine di *Cognitive Impairment No Dementia* (deterioramento cognitivo no demenza), intendendo con ciò identificare un rallentamento delle funzioni cognitive di gravità non sufficiente a costituire l'entità nosologica di demenza (PETERSEN R. C. 2004: 183-184). Il Mild Cognitive Impairment ha ormai ricevuto da tempo la dignità di entità clinica autonoma ed è stato introdotto alla fine degli anni '90 da Petersen e coll. (*Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome- Arch. Neurol. 1999 Jun;56(6):760*), allo scopo di identificare la fase di transizione tra l'invecchiamento cerebrale fisiologico e la demenza conclamata. Esso identifica infatti una popolazione di soggetti non compromessi nelle loro attività quotidiane ma che manifestano però un disturbo cognitivo subclinico isolato. I soggetti con MCI hanno una probabilità maggiore, rispetto ai soggetti sani, di sviluppare la demenza di Alzheimer (AD) e la probabilità che si manifesti questa "conversione" aumenta col trascorrere del tempo. Tuttavia non

vede sarà a livello mondiale di un bilione di dollari entro il 2018. I principali fattori medici di rischio sono rappresentati da obesità, ipertensione e diabete, definite la "triade capitale", associati naturalmente ad altri agenti non meno rilevanti, quali appunto possono considerarsi la bpc, le patologie vascolari, le malattie artroreumatiche e quelle alcol correlate. Molteplici sono le evidenze riguardo all'esistenza di una fase preclinica di AD che può precedere l'esordio della malattia clinicamente diagnosticabile di diversi anni. In questo ambito il concetto di MCI, nato proprio per definire lo stato di transizione fra invecchiamento normale e AD, ha ricevuto grande attenzione in questi ultimi anni soprattutto per le numerose evidenze riguardo all'elevato rischio dei soggetti affetti da MCI di progressione verso l'AD. Il fatto di considerare il deficit subclinico e isolato di memoria, sintomo cardine dell'AD, come il più probabile precursore di un AD clinicamente evidente trova supporto negli studi che hanno individuato nei deficit di memoria il disturbo che più frequentemente è presente nella fase preclinica di AD. Tuttavia la variabilità con cui fino ad oggi sono stati applicati i criteri clinici per la diagnosi di MCI non consente una sicura valutazione del rischio di sviluppare AD associato al MCI inteso come disturbo isolato di memoria, e pertanto esiste ancora il dubbio se il MCI rappresenti effettivamente la fase preclinica della demenza di AD. D'altronde sembra ragionevole presumere che anche altre categorie di soggetti, ad esempio soggetti che presentano deficit cognitivi subclinici che non riguardano solo la memoria, possano costituire forme precoci della malattia. È auspicabile che i progressi delle neuroscienze e della biomedicina possano definire con precisione i confini e i criteri per la diagnosi di AD in fase preclinica, obiettivo di primaria importanza per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche della AD, come l'utilizzo di farmaci sintomatici, che agiscano sulla patogenesi o immunologici, allo scopo di poter interrompere o ritardare il percorso verso l'esordio clinico della demenza.

### Evoluzione e inquadramento del concetto di Mild Cognitive Impairment

Il Mild Cognitive Impairment ha assunto nel tempo valenza schiettamente diagnostica. Nel 1986 è stato proposto dal National Institute of Mental Health (NIMH) un secondo concetto: *Aging As-*

tutti i soggetti con MCI sviluppano una evoluzione in questo senso. Nell'ambito dei soggetti che possono rientrare in questa condizione dovrebbero essere infatti distinti i soggetti che svilupperanno demenza in fase prodromica (*converters*) dai soggetti normali che lamentano deficit di memoria, ma che non evolveranno mai verso quadri di demenza conclamata (*non converters*). Alla luce di quanto appena affermato, con lo scopo di mettere in atto tutte le misure preventive utili, già dalla fine degli anni Cinquanta fu avvertita progressivamente la necessità di inquadrare quella categoria di soggetti che presentano un deficit cognitivo che va al di là del fisiologico decadimento correlato all'età ma per il quale, vista la lieve entità del deficit e la sua invariabilità nel tempo, non vi è la certezza di essere di fronte ad un processo dementigeno. La diagnosi clinica certa di demenza presuppone infatti un tipo di evoluzione che, progredendo da uno stato di normalità, e transitando successivamente attraverso una fase di compromissione cognitiva lieve, si concluda in uno stato di franca demenza. È stato ipotizzato, cioè, l'esistenza di un "continuum cognitivo" tra MCI e demenza conclamata.

I domini cognitivi maggiormente predittivi della conversione da MCI a AD sembrano essere: la *memoria episodica* e le *funzioni esecutive*. Alcuni marcatori cognitivi possono predire lo sviluppo di demenza in soggetti con MCI. Si distinguono in *biomarcatori liquorali* e *biomarcatori psicometrici*. Tra i primi sono stati individuati: la beta-AMILOIDE (in particolare l'isoforma A42), la TAU e la p-TAU, la cui identificazione ha permesso di individuare soggetti nei quali era in corso un processo neurodegenerativo, indipendentemente dalla sintomatologia clinica. Per quanto riguarda i *biomarcatori psicometrici*, cinque sono stati soprattutto presi in considerazione come possibili marcatori predittivi: uno per l'efficienza cognitiva globale, Mini Mental State Examination (MMSE); due per la memoria episodica, Paired Associated Learning (PAL) e Story Recall Test (SRT); due per le funzioni esecutive, Coloured Progressive Matrices (CPMR) e Clock Drawing Test (CDT). Altri test interessanti somministrabili sono il TYM TEST (Test Your Memory) e il M.O.D.A (Milan Overall Dementia Assessment).

Il MCI può risultare come dovuto alle primissime fasi di una delle seguenti

patologie, verso le quali può quindi evolvere:

- Malattia di Alzheimer (AD)
- Demenza Frontotemporale (FTD)
- Demenza a Corpi di Lewy (DLB)
- Demenza Vascolare (VaD).

#### Classificazione del MCI

Le modalità di espressione clinica riconosciute sono le seguenti:

- *MCI amnesico a singolo dominio*:

con un deficit amnesico isolato (A-MCI s. d.);

- *MCI amnesico multidominio*: compromissione di almeno un'altra funzione cognitiva (es. linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali) (A-MCI m. d.);
- *MCI non amnesico a dominio singolo*: il declino coinvolge un singolo ambito, diverso dalla memoria (ad es. un deficit isolato delle funzioni visio-spaziali) (non a-MCI s. d.);
- *MCI non amnesico multidominio*: il declino coinvolge almeno due funzioni cognitive, ma con esclusione della memoria (non A-MCI m. d.).

La variante A-MCI sembra evolvere più frequentemente verso un'AD.

Una volta posta la diagnosi di MCI in base alla congruenza fra esame clinico e test psicometrici, il Neurologo dei CDC dovrà identificare la più probabile causa che ha determinato la compromissione dello status cognitivo. La diagnosi di MCI viene raggiunta attraverso una serie di passaggi, prendendo in considerazione ciascun criterio. Per prima cosa lo stato cognitivo del soggetto non rientra nei limiti della norma ma, al tempo stesso, il paziente non risponde ai requisiti per la diagnosi di demenza. In secondo luogo, le abilità funzionali devono essere sostanzialmente integre o minimamente compromesse.

Inoltre il soggetto dovrebbe avere un declino cognitivo riconosciuto da se stesso o da altre persone; questo decremento deve essere associato a prestazioni deficitarie oggettivamente in compiti cognitivi e/o all'evidenza di declino nel tempo ai test psicometrici. Il processo diagnostico ha inizio nel momento in cui il paziente o qualsiasi altra persona a lui vicina esprime preoccupazione relativamente al suo stato cognitivo. Basandosi sull'anamnesi e sull'esame dello stato mentale, il medico deve giudicare se il soggetto ha un assetto cognitivo normale o una sospetta iniziale demenza. Ad esempio, se il soggetto mostra un evidente declino delle attività funzionali o ottiene un punteggio basso al MMSE è probabile che questa persona sia affetta da demenza. Una volta che il medico ha stabilito che il soggetto non è né demente né normale, il passo successivo consisterà nel valutare il declino delle funzioni cognitive. Questo è possibile raccogliendo un'accurata anamnesi dal paziente e, quando possibile, anche da un parente o da un amico intimo.

*La seconda parte di questo articolo, che affronta il problema in relazione alla menopausa e all'inquinamento ambientale, con una panoramica sulle possibilità terapeutiche, sarà pubblicato sul prossimo numero di Avvenire Medico.*

## Criteri diagnostici del MCI

- 1 preoccupazione in merito allo stato del soggetto espressa dal soggetto stesso o da un familiare;
- 2 menomazione in uno o più domini cognitivi maggiore di quella attesa in base all'età del paziente e al livello di istruzione;
- 3 preservazione dell'indipendenza nelle abilità funzionali;
- 4 assenza di demenza, con valutazioni ripetute;
- 5 somma della valutazione clinica con quella basata sulla somministrazione dei tests psicometrici;
- 6 valutazione clinica longitudinale.



### Corso di Formazione A Distanza (FAD)

## APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELL'AMBULATORIO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE Richiesta ed Interpretazione degli Esami di Laboratorio

#### Responsabili Scientifici:

M.S. Graziani, M. Ciaccio, B. Lo Sasso

#### Corso gratuito per i Soci SIBioC e per i Medici di Medicina Generale iscritti all'Ordine dei Medici

Per i Medici di Medicina Generale,  
obiettivi specifici sono:

- ▶ **offrire** importanti informazioni relative all'appropriatezza prescrittiva degli Esami di Laboratorio nei diversi scenari clinici (diagnosi, monitoraggio, risposta alla terapia) di numerose patologie
- ▶ **fornire** indicazioni che siano di ausilio alla corretta interpretazione dei risultati degli Esami di Laboratorio

Per informazioni e iscrizioni:

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

Sezione Formazione - FAD



provider n.790

15  
crediti  
ECM

Redazione  
Fondazione  
Enpam

## ENPAM FESTEGGIA 80 ANNI

**L'Ente di previdenza e di assistenza dei medici e dei dentisti compie 80 anni. L'anniversario è stato festeggiato anche con il Presidente della Repubblica, Sergio Mattarella, che ha ricevuto al Quirinale una delegazione della Fondazione Enpam guidata dal Presidente Alberto Oliveti. Insieme c'erano il vicepresidente vicario Giampiero Malagnino, il vicepresidente Eliano Mariotti e il direttore generale Domenico Pimpinella**

“L'ENPAM HA ACQUISITO LA P DI PREVIDENZA nella sua denominazione con l'avvento della Costituzione repubblicana – ricorda il presidente dell'ente Alberto Oliveti -. Oggi siamo una fondazione privata che continua a perseguire finalità di rango costituzionale. Come prevede l'articolo 38 diamo previdenza ai lavoratori e assistenza agli inabili, ma non solo. In autonomia stiamo estendendo l'arco dei diritti che tuteliamo nell'interesse dei nostri iscritti, come il diritto alla salute, alla qualità della vita, all'istruzione e alla formazione. Continueremo su questa strada finché resteremo autonomi”. Ottanta anni dopo la sua istituzione, l'Enpam è oggi l'ente previdenziale italiano con la maggiore riserva patrimoniale: 20 miliardi di euro ai valori di mercato correnti. Conta 362.391 iscritti attivi e 105.721 pensionati.

### Dalla nascita alla riforma delle pensioni, le tappe fondamentali

Era il 14 luglio del 1937 quando l'allora “Re d'Italia e Imperatore d'Etiopia” Vittorio Emanuele III istituì la Cassa di assistenza del sindacato nazionale fascista medici con il regio decreto numero 1484. Solo assistenza, quindi. Nel 1950 assume la denominazione di Ente di previdenza e di assistenza dei medici (Enpam), anche se per l'attuazione della funzione previdenziale vera e propria bisognerà attendere fino al 1958. Nel 1995 da ente pubblico, l'Enpam si trasforma in fondazione privata: la categoria si fa carico della propria previdenza liberando lo Stato dall'onere di far fronte alle pensioni

dei medici e dei dentisti. In cambio, all'Enpam e agli altri enti di previdenza dei professionisti che vengono privatizzati viene data, per legge, autonomia gestionale, organizzativa e contabile. Rimane intatta la missione pubblicistica fissata dall'articolo 38 della Costituzione. La privatizzazione viene considerato uno strumento che permette di realizzare meglio i risultati previdenziali. Allo stesso tempo si evita il rischio che l'ente venga fuso con altri. In questo modo i contributi degli iscritti vengono preservati e le riserve, che al momento della privatizzazione erano di 2,7 miliardi di euro, salgono fino ai 18,4 miliardi dell'ultimo bilancio consuntivo (2016). Prende invece un'altra strada l'ente che assicurava la previdenza dei dipendenti: la Cassa pensioni ai sanitari viene infatti fusa nel neo-nato Inpdap. Nel 1996 le Casse dei professionisti si riuniscono nell'associazione degli enti di previdenza privati (Adepp). Nel 2012, mentre l'Italia è alle prese con la recessione economica, la fondazione dei medici e dei dentisti supera un test severissimo: i conti dell'Enpam – grazie a una riforma delle pensioni votata in autonomia – diventano sostenibili su un orizzonte temporale di oltre mezzo secolo. A fine 2015 il presidente dell'Enpam Alberto Oliveti viene eletto al vertice dell'Adepp.

## La Corte Costituzionale difende l'autonomia

**L'anno dell'80° anniversario dell'Enpam si è aperto con una sentenza della Corte Costituzionale che riafferma l'autonomia delle Casse di previdenza private. I giudici, nella sentenza 7/2017, ricordano che negli anni '90 il legislatore fece la scelta di “realizzare un assetto organizzativo autonomo basato sul principio mutualistico”.**

**Non era l'unica opzione possibile, ma “una volta scelta tale soluzione – scrive la Corte –, il relativo assetto organizzativo e finanziario deve essere preservato in modo coerente con l'assunto dell'autosufficienza economica, dell'equilibrio della gestione e del vincolo di destinazione tra contributi e prestazioni”. Viene quindi cancellata la spending review. In sostanza: poiché le Casse non percepiscono soldi pubblici, lo Stato non può spogliarle di risorse. I soldi sono degli iscritti e vanno usati per le prestazioni.**



Il presidente della Repubblica **Sergio Mattarella** con il presidente dell'Enpam **Alberto Oliveti**