

I documenti di:

**quotidiano** **sanità**.it

*Quotidiano online di informazione sanitaria*

**Dossier**

**Documentazione legislativa**

**Studi e ricerche**

**Interventi e relazioni**

Criteri di appropriatezza clinica,  
tecnologica e strutturale nell'assistenza  
del paziente complesso





Quaderni  
del Ministero  
della Salute



*Ministero della Salute*

**Ministro della Salute: Beatrice Lorenzin**  
**Direttore Scientifico: Giovanni Simonetti**  
**Direttore Responsabile: Paolo Casolari**  
**Direttore Editoriale: Maria Linetti**  
**Vicedirettore esecutivo: Ennio Di Paolo**

#### Comitato di Direzione

**Massimo Aquili** (Direttore Ufficio V – Direzione Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Francesco Bevere** (Direttore Generale della Programmazione Sanitaria); **Silvio Borrello** (Direttore Generale per l'Igiene, la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione); **Massimo Casciello** (Direttore Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti); **Paolo Casolari** (Direttore Ufficio IV – Direzione Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Giuseppe Celotto** (Direttore Ufficio Generale delle Risorse, dell'Organizzazione e del Bilancio); **Gaetana Ferri** (Direttore Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari); **Enrico Garaci** (Presidente del Consiglio Superiore di Sanità); **Giovanni Leonardi** (Direttore Generale delle Professioni Sanitarie e delle Risorse Umane del Servizio Sanitario Nazionale); **Maria Linetti** (Direttore Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Romano Marabelli** (Capo Dipartimento della Sanità Pubblica Veterinaria, della Sicurezza Alimentare e degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute); **Marcella Marletta** (Direzione Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure); **Daniela Rodorigo** (Direttore Generale dei Rapporti Europei e Internazionali); **Giuseppe Ruocco** (Direttore Generale della Prevenzione); **Francesco Schiavone** (Direttore Ufficio III – Direzione Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Rossana Ugenti** (Direttore Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario); **Giuseppe Viggiano** (Direttore Generale degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute)

#### Comitato Scientifico

**Giampaolo Biti** (Direttore del Dipartimento di Oncologia e Radioterapia dell'Università di Firenze); **Alessandro Boccanelli** (Direttore del Dipartimento dell'Apparato Cardiocircolatorio dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata – Roma); **Adelfo Elio Cardinale** (Vice Presidente CSS – Professore Emerito di Scienza della Immagini, Università degli Studi di Palermo); **Massimo Castagnaro** (Presidente 4ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria, Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione, Università degli Studi di Padova); **Francesco Cognetti** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Irccs – Roma); **Alessandro Del Maschio** (Direttore del Dipartimento di Radiologia dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Massimo Fini** (Direttore Scientifico dell'Irccs S. Raffaele Pisana – Roma); **Michele Gallucci** (Direttore di Urologia, Ospedale Regina Elena S. Galliciano, Roma); **Gianfranco Gensini** (Vice Presidente 1ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze); **Enrico Gherlone** (Direttore del Servizio di Odontoiatria dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Giovanni Battista Grassi** (Direttore Chirurgia Generale e Oncologica, Ospedale S. Filippo Neri, Roma); **Andrea Lenzi** (Presidente 5ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Endocrinologia, Direttore Sezione Fisiopatologia Medica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"); **Giulio Maira** (Vice Presidente 2ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma – Direttore Istituto Neurochirurgia e Direttore Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia, Università Cattolica S. Cuore di Roma, Policlinico A. Gemelli); **Francesco Antonio Manzoli** (Direttore Scientifico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli – Bologna); **Attilio Maseri** (Presidente della Fondazione "Per il Tuo cuore - Heart Care Foundation Onlus" per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari – Firenze); **Giuseppe Novelli** ( Rettore dell'Università Tor Vergata – Roma); **Fabrizio Oleari** (Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità – Roma); **Anna Teresa Palamara** (Vice Presidente 4ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Microbiologia Università di Roma "La Sapienza"); **Giuseppe Paolisso** (Vice Presidente 3ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Medicina Interna II, Università degli Studi di Napoli – Direttore UOC di Medicina Interna e Malattie Nutrizionali dell'Invecchiamento, Il Università degli Studi di Napoli – Direttore della Scuola di Specializzazione in Geriatria, Il Università degli Studi di Napoli); **Walter Gualtiero Ricciardi** (Presidente 3ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma – Direttore del Dipartimento per l'assistenza sanitaria di Sanità Pubblica del Policlinico Universitario A. Gemelli – Direttore della Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma); **Francesco Rossi** (Vice Presidente 5ª Sezione CSS – Professore Ordinario di Farmacologia, Il Università degli Studi di Napoli – Rettore della Il Università degli Studi di Napoli); **Antonio Rotondo** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini – 2ª Università di Napoli); **Armando Santoro** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia – Irccs Istituto Clinico Humanitas – Rozzano, MI); **Eugenio Santoro** (Vice Presidente CCS – Libero Docente di Patologia Chirurgica, Università di Roma "La Sapienza" – Direttore Scientifico del Centro Trapianti Multiorgano, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini di Roma – Presidente Emerito della Società Italiana di Chirurgia); **Giovanni Simonetti** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radioterapia e Radiologia Interventistica del Policlinico Universitario Tor Vergata – Roma); **Alberto Zangrillo** (Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Vita/Salute San Raffaele e Direttore dell'Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione Cardiochirurgica dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano)

#### Comitato di Redazione

**Simonetta Antonelli, Massimo Ausanio, Angelo Cabras, Lucio Lemme, Milena Maccarini, Carmela Paolillo, Alida Pitzulu, Claudia Spicola, Stefania Valdarnini** (Direzione Generale della Comunicazione e Relazioni Istituzionali del Ministero della Salute), **Antonietta Pensiero** (Direzione Generale Personale, Organizzazione e Bilancio del Ministero della Salute)

Quaderni del Ministero della Salute

© 2013 - Testata di proprietà del Ministero della Salute

A cura della Direzione Generale Comunicazione e Relazioni Istituzionali

Viale Ribotta 5 - 00144 Roma - [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)

Consulenza editoriale e grafica: Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrato dal Tribunale di Roma - Sezione per la Stampa e l'Informazione - al n. 82/2010 del Registro con Decreto del 16 marzo 2010

ISSN 2038-5293

Pubblicazione fuori commercio, consultabile online sul sito [www.quadernidellasalute.it](http://www.quadernidellasalute.it)

Finito di stampare e pubblicato online sul sito [www.quadernidellasalute.it](http://www.quadernidellasalute.it) nel mese di ottobre 2013

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore

*Le ragioni di una scelta e gli obiettivi*

## Perché i Quaderni

---

**U**niformare e fissare, nel tempo e nella memoria, i criteri di appropriatezza del nostro Sistema salute.

È l'ambizioso progetto-obiettivo dei *Quaderni del Ministero della Salute*, la nuova pubblicazione bimestrale edita dal dicastero e fortemente voluta dal Ministro Ferruccio Fazio per promuovere un processo di armonizzazione nella definizione degli indirizzi guida che nascono, si sviluppano e procedono nelle diverse articolazioni del Ministero.

I temi trattati, numero per numero, con taglio monografico, affronteranno i campi e le competenze più importanti, ove sia da ricercare e conseguire la definizione di *standard* comuni di lavoro.

La novità è nel metodo, inclusivo e olistico, che addensa e unifica i diversi contributi provenienti da organi distinti e consente quindi una verifica unica del criterio, adattabile volta per volta alla *communis res*. La forma dunque diventa sostanza, a beneficio di tutti e ciò che è sciolto ora coagula. Ogni monografia della nuova collana è curata e stilata da un ristretto e identificato Gruppo di Lavoro, responsabile della qualità e dell'efficacia degli studi. Garante dell'elaborazione complessiva è, insieme al Ministro, il prestigio dei Comitati di Direzione e Scientifico.

Alla pubblicazione è affiancata anche una versione telematica integrale sfogliabile in rete ed edita sul portale internet del Ministero [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it); qui è possibile il costante approfondimento dei temi trattati grazie alla semplicità del sistema di ricerca e alla scaricabilità dei prodotti editoriali; tra questi spiccano le risultanze dei pubblici convegni mirati che, volta per volta, accompagnano l'uscita delle monografie nell'incontro con le articolazioni territoriali del nostro qualificato Sistema salute.

Non ultimo, il profilo assegnato alla Rivista, riconoscibile dall'assenza di paternità del singolo elaborato, che testimonia la volontà di privilegiare, sempre e comunque, la sintesi di sistema.

**Paolo Casolari**  
*Direttore Responsabile*

**Giovanni Simonetti**  
*Direttore Scientifico*



## Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza del paziente complesso

### GRUPPO DI LAVORO

Massimo Allegri, Francesco Bevere, Alessandro Boccanelli, Stefania Boccia, Alfredo Cesario,  
Micaela Ciarrapico, Francesco Cognetti, Guido Fanelli, Alba Fava, Massimo Fini (Coordinatore),  
Gianfranco Gensini (Coordinatore), Davide Lauro, Romano Marabelli, Guido Marinoni,  
Carlo Nozzoli, Antonio Orlacchio, Walter Ricciardi, Giuseppe Ruocco, Giovanni Simonetti (Coordinatore),  
Marco Trabucchi, Alberto Ugazio

### *Hanno collaborato:*

Andrea Bartuli, Stefano Bonassi, Gabriele Castelli, Gabriele Cioni, David Coletta, Antonio Giulio de Belvis,  
Aldo Di Benedetto, Michele Emdin, Roberto Floris, Alessandra Frustaci, Gabriella Guasticchi, Chiara Lazzeri, Alberto Magi,  
Edoardo Mannucci, Riccardo Pini, Lucia Ricci, Ilaria Romagnuolo, Patrizia Russo, Orazio Schillaci, Ettore Squillaci





## Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza del paziente complesso

### Indice

---

<b>Prefazione</b>	<b>pag.</b>	<b>IX</b>
<b>Foreword</b>	<b>pag.</b>	<b>XIII</b>
<b>Sintesi dei contributi</b>	<b>pag.</b>	<b>XVII</b>
<b>Abstract</b>	<b>pag.</b>	<b>XXI</b>
<b>1. Il concetto di complessità</b>	<b>pag.</b>	<b>1</b>
<b>2. Epidemiologia delle patologie croniche e della loro combinazione. Dalle ontologie classiche alla ri-fenotipizzazione centrata sul concetto di complessità</b>	<b>pag.</b>	<b>13</b>
<b>3. Metodologia di approccio alla complessità</b>	<b>pag.</b>	<b>23</b>
<b>4. Il "Fenoma Complesso"</b>	<b>pag.</b>	<b>33</b>
<b>5. Revisione critica dei modelli gestionali</b>	<b>pag.</b>	<b>77</b>
<b>6. Gli strumenti tecnologici degli approcci di sistema alla complessità: <i>Systems Biology</i> e <i>Systems Medicine</i></b>	<b>pag.</b>	<b>91</b>
<b>7. Informazione, formazione e <i>Capacity Building</i> in medicina della complessità</b>	<b>pag.</b>	<b>105</b>



**8. Ipotesi per una gestione sostenibile della complessità;  
analisi economica** pag. **115**

**Bibliografia** pag. **131**



## Prefazione

*I*bisogni di salute della popolazione e lo stato percepito di wellness stanno subendo un profondo e radicale cambiamento. Dal concetto di salute dei primi decenni del secolo scorso inteso come “assenza di malattia” si è passati alla definizione, inclusa nella Costituzione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), di “stato di completo benessere fisico, psichico e sociale”. Da una visione della medicina che aveva al centro dell’agire la malattia si è giunti, quindi, a un approccio olistico incentrato sulla persona. Questo mutamento radicale, culturale, tecnologico e di politica sanitaria è, in questo periodo storico, nel pieno della sua evoluzione verso un’implementazione operativa. Sul versante più strettamente sociale, negli ultimi anni e anche in parte inattese sono qualitativamente e quantitativamente cambiate le richieste di prestazioni sanitarie da parte del cittadino. Se da un lato questa situazione è l’auspicabile risultato di una maggiore cultura sanitaria, soprattutto in tema di prevenzione, dall’altro è la diretta e logica conseguenza del mutamento demografico in atto e dell’incremento numerico dei gruppi di interesse intorno alle specifiche patologie grazie al miglioramento degli outcome terapeutici e quindi della sopravvivenza in senso stretto. Che i mutamenti sociali indotti dal mutamento demografico si coniughino in modo indissolubile con gli aspetti biomedicali dell’Ageing è testimoniato, anche, dalle molteplici iniziative in ambito europeo che, immancabilmente, pongono in stretto contatto operativo questi due ambiti disciplinari attraverso meccanismi di ingaggio complessi e orientati a sincronizzare le politiche di intervento nazionali. Paradossalmente si potrebbe affermare che gli indubbi grandi progressi del sapere medico degli ultimi decenni abbiano fortemente accelerato la necessità dei Sistemi Sanitari Nazionali di rifondare i postulati del proprio agire in modo scientificamente corretto, socialmente congruo e soprattutto economicamente sostenibile. Una nuova medicina quindi, perché nuovi sono i bisogni di salute di un paziente radicalmente mutato: un paziente mediamente più vecchio (gli ultra 65enni, attualmente il 20,3% della popolazione, diverranno il 33% nel 2030; la decade di popolazione che cresce più rapidamente è quella tra gli 80 e i 90 anni; gli ultracentenari in Italia, attualmente



17.000, decuplicheranno entro 30 anni), che comporta un carico di patologie e disabilità, cioè di bisogni di salute, in costante incremento. In questo contesto non può sfuggire il dato che il 50% degli anziani con più di 65 anni assume più di 5 diversi farmaci al giorno; il numero delle persone disabili (attualmente 2.800.000) aumenterà entro il 2030 del 70%, superando quota 5 milioni. Questo, anche e fortunatamente, per la “guarigione con esiti” di tanti cittadini che sopravvivono a patologie fino a pochi anni orsono fatali (cosiddette “long survivors”).

La coesistenza di più patologie, spesso senza la possibilità di individuare quella prognosticamente e terapeuticamente più saliente (multimorbilità), è un'altra caratteristica dei nostri tempi, così come sta divenendo proporzionalmente meno importante l'agire medico incentrato su un approccio riduzionistico (malattia → terapia → guarigione) soverchiato dalla necessità di un approccio di sistema (persona → definizione dei problemi → qualità della vita); approccio di sistema in cui l'intero comportamento del tutto altro non è che il portato, ovvero “emergenza” delle interazioni (e non della semplice somma) delle singole componenti. Approccio utile, per non dire indispensabile, in particolar modo nelle patologie croniche che sono la vera problematica globale attuale e ancor più del futuro (il World Economic Forum ha stimato in 47 trillioni di dollari la spesa per le patologie croniche nel 2030).

Nuovi bisogni di salute perché “nuovo” è il paziente, un paziente complesso.

Un Sistema Sanitario Nazionale moderno, nel rispetto dei tre pilastri prima enunciati di scientificità, compatibilità sociale e sostenibilità economica, deve saper rispondere a una serie di nuove esigenze:

- deve saper fronteggiare la necessità di favorire una maggiore sensibilità, una corretta informazione nei confronti del cittadino utente, anche realizzando una specifica formazione (fondamentale in questo il ruolo delle università attualmente sicuramente sub-ottimale) delle professioni sanitarie;
- deve poter potenziare e sviluppare i presupposti, innanzitutto culturali, del lavoro in equipe; un corretto approccio biologico, psicologico e sociale ai bisogni del paziente complesso non può infatti prescindere da una coordinata e pro-

*grammata interazione tra tutte le figure professionali coinvolte, nel rispetto delle qualifiche e competenze acquisite;*

- *deve ridefinire i percorsi diagnostici e terapeutici. La “scomposizione” del malato nelle singole patologie da cui è afflitto porta lo “specialista d’organo” a un proprio percorso diagnostico e terapeutico che spesso si sovrappone o addirittura confligge con quello di altri colleghi, portando a iperprescrizioni di indagini laboratoristiche e strumentali e a politerapie farmacologiche contrastanti e dannose. In quest’ottica non va trascurata la possibilità di intervenire in modo incisivo, con provvedimenti ad hoc, anche sui costi spropositati della medicina difensiva, basata sui presupposti fondanti della Evidence-Based Medicine, non sempre rigidamente e funzionalmente applicabili al paziente complesso.*

*In quest’ottica di approccio integrato al paziente va sicuramente incentivata la ricerca sui principi ispiratori della “Systems Medicine” ovvero su approcci olistici integrati multidisciplinari (scienze biologiche e mediche in senso ampio – quindi comprendenti l’analisi approfondita delle componenti socioeconomiche e psicologiche – intorno alla persona, medical informatics e computer science, fino alla modellizzazione matematica per l’ottimizzazione della sperimentazione clinica) che affrontino il paziente complesso con strumenti di analisi potenzialmente capaci di comprendere gli elementi strutturanti la complessità e quindi di suggerire strategie di ottimizzazione terapeutica e di gestione. Questi approcci, del resto, hanno ricevuto particolare attenzione e rilevante finanziamento nelle fasi finali del 7° Programma Quadro della Commissione Europea e costituiscono una parte rilevante nella programmazione di “Horizon 2020”, il programma europeo di finanziamento alla Ricerca e Innovazione che coprirà il settennio 2014-2020. Alla ricerca biomedica in senso stretto, con le caratteristiche di “olisticità” descritte, poi dovrà senz’altro affiancarsi un approccio severo all’analisi degli aspetti di sostenibilità gestionale finalizzato all’ottimizzazione dell’impiego delle risorse, sempre più limitate, per traslare best practices veramente innovative ed efficienti.*

*Di riferimento in questo senso l’analisi dei primi risultati di modelli sperimentali, pur con le diversità concettuali che li contraddistinguono, realizzati in alcune Regioni italiane (CREG Regione Lombardia, CCM in Toscana) ed estere.*

*Infine, bisogna ripensare e adeguare alle mutate esigenze della complessità i luoghi di cura. Da pochi anni si è aperto un dibattito nel mondo scientifico e organizzativo per superare la visione ospedale-centrica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e promuovere una corretta e ormai imprescindibile interazione ospedale-territorio (“primary care”) implementando, dopo averle opportunamente adeguate, quelle strategie territorio-centriche che nel centro-nord Europa hanno dato buoni risultati in termini di ottimizzazione delle risorse e miglioramento dell’outcome gestionale-assistenziale generale.*

*L’ospedale conserva sicuramente un ruolo fondamentale, ma è ormai evidente che l’utilizzo di indicatori di costo, quali i DRG attualmente in uso, sfocia in una situazione che, oltre che eccessivamente onerosa per il SSN, è anche incapace di interpretare, descrivere e rispondere alle reali esigenze del cittadino che, in un particolare momento della traiettoria della sua esistenza, diviene paziente complesso.*

*Mettere quindi a punto nuovi indicatori di costo, corrette analisi di determinanti e misuratori di risultato diviene esigenza prioritaria, così come il garantire continuità assistenziale nella delicata transizione ospedale-territorio e, perché no, territorio-ospedale, con il potenziamento e la qualificazione di setting assistenziali dedicati alla post-acuzie e alla cronicità.*

**On.le Beatrice Lorenzin**

Ministro della Salute



## Foreword

*The population's health-related needs and perceived state of wellness are undergoing profound and radical change. From the early 19<sup>th</sup> century concept of health, when it was considered as an "absence of illness", we have progressed to the definition, included in the Constitution of the World Health Organization (WHO), of a "state of complete physical, mental and social well-being". Consequently, we have switched from a disease-oriented vision of medicine to a holistic person-oriented approach. At the current time, this radical cultural, technological and health policy change is in full evolution towards operative implementation. On a purely social level, in recent years there have been partially unexpected qualitative and quantitative changes in citizens' health care demands. Although on the one hand this is the positive result of better health awareness, particularly in terms of prevention, on the other it is the direct and logical consequence of the current demographic changes and a numerical increase in the lobbies surrounding specific illnesses, thanks to the improvement in treatment outcomes and, therefore, survival in the strict sense. The fact that the social changes caused by the demographic shift are indissolubly related to the biomedical aspects of ageing is also confirmed by the many European initiatives that inevitably bring these two disciplinary sectors into close operative contact through complex engagement mechanisms intended to synchronise interventional policy on a national level. Paradoxically, it could be said that the undisputed great progress achieved in medical knowledge over recent decades has greatly accelerated the need for national health services to rethink the foundations of their policy in a scientifically-correct, socially-coherent and, above all, economically-sustainable manner. For a new breed of medicine, to meet the new health-related needs of a radically changed patient. an on average older patient (the over-65s, which currently account for 20.3% of the population, will constitute 33% of the same by 2030; the fastest-growing decade of the population is that between 80 and 90; the number of ultra-centenarians in Italy, currently 17,000, will have increased ten-fold in 30 years'*



time), involving a constant increase in the load of illness and disability, i.e. health-related needs. With this in mind, it cannot be overlooked that 50% of 65-year-olds takes more than 5 different types of medication a day and that the number of disabled people (currently 2,800,000) will have increased by 70% by 2030, to over 5 million. This is due partly – and fortunately – to the “recovery with sequelae” of many citizens who survive conditions that just a few years ago would have been fatal (known as long-term survivors).

The concomitance of several conditions, when it is often impossible to identify that most salient in terms of prognosis and therapy (multimorbidity), is another characteristic of our times, meaning a proportionately lower importance being put on reduction-oriented medicine (disease → therapy → recovery) that has been superseded by the need for a systemic approach (person → definition of the problems → quality of life); a systemic approach in which the entire behaviour of the whole is nothing more than the capacity or “impact” of the interactions between (rather than the simple sum of) its individual components. This approach is useful, essential even, particularly in the case of the chronic conditions that constitute the current global problem and look set to become even more pressing in the future (the World Economic Forum has estimated that some 47 trillion dollars will be spent on chronic illnesses in 2030).

New health-related needs, because the “new” patient is a complex patient.

A modern national health service organised in line with the three aforesaid pillars of scientific correctness, social compatibility and economic sustainability, must be able to meet a series of new requirements:

- it must be able to satisfy the need to favour greater awareness and provide correct information to user-citizens, including through specific training initiatives (in this sense a fundamental role is played by our universities, which are currently undeniably under exploited) for healthcare professionals;
- it must be able to promote and develop the bases, first and foremost the cultural bases, for team work; a correct biological, psychological and social approach to the needs of complex patients can no longer not involve a coordinated and sched-

*uled interaction between all the professional figures involved, in line with their respective qualifications and skill sets;*

- *it must redefine diagnostic and treatment pathways. Breaking the patient down into the individual conditions he/she suffers from results in each 'organ specialist' following his/her separate diagnostic and therapeutic pathway, which often overlaps or even conflicts with that of other colleagues, leading to the over-prescription of laboratory tests and instrumental procedures and conflicting and harmful pharmacological polytherapies. In this context, we must not overlook the option of taking incisive intervention, with ad hoc initiatives, also on the disproportionate costs of defensive medicine, based on the founding principles of evidence-based medicine, which are not always rigorously and functionally applied to the case of complex patients.*

*This integrated approach to patient management must undoubtedly encourage research into the inspiring principles of "Systems Medicine", integrated multidisciplinary holistic approaches (biological and medical sciences in a broad sense – including, therefore, an in-depth analysis of the socioeconomic and psychological components – around the person, medical informatics and computer science, through to mathematical modelling for the optimisation of clinical trials) that manage complex patients with analysis tools potentially able to include the elements that form complexity and therefore to suggest therapeutic optimisation and management strategies. These approaches were also dedicated special attention and significant funding in the final phases of the European Commission's Framework Programme and play an important part in the programming of "Horizon 2020", the European research and innovation funding programme for the seven-year period 2014-2020. Biomedical research in the strict sense, with the characteristics of "holisticity" described, must be accompanied by a rigorous approach to the analysis of the aspects of managerial sustainability intended to optimise the utilisation of increasingly limited resources, in order to implement truly innovative and efficient best practices.*

*One key example is the analysis of the first results of experimental models, albeit with the conceptual differences that characterise them, conducted in some Italian regions (CREG in Lombardy and CCM in Tuscany) and abroad.*



*Last but not least, we need to rethink treatment facilities and adapt them to the changed needs of complexity. Recent years have seen a debate in the scientific and organisational worlds aimed at overcoming the Italian health service's hospital-oriented approach and to promote a correct and now essential interaction between hospital and community medicine (primary care) by implementing, following appropriate adjustment, those community-oriented strategies that in central and northern Europe have yielded good results in terms of resource optimisation and improvement in the overall managerial – care outcome.*

*The hospital undeniably still plays an essential role, however it is now obvious that the use of cost indicators, such as the DRGs currently used, brings about a situation that, in addition to being excessively costly for the NHS, is also unable to interpret, describe and respond to the real requirements of the citizen who, at a certain point of his/her life, becomes a complex patient.*

*Fine-tuned new cost indicators, correct analysis of determinants and result-measuring tools are, therefore, priority requirements, as is the guaranteeing of treatment continuity in the delicate transition between the hospital and the community and, why not, between the community and the hospital, with the promotion and qualification of care settings dedicated to post-acute and chronic patients.*

**Hon. Beatrice Lorenzin**  
Minister of Health

## Sintesi dei contributi

### 1. Il concetto di complessità

La malattia, ontologia creata sulla base del consenso fra clinici, da sempre guida l'azione del medico che la identifica in relazione ai sintomi, ne individua i rimedi e, nella misura possibile, ripristina lo stato di salute. La diagnosi è così il riconoscimento di un'impronta digitale attraverso i punti di identità fra malattia-ontologia conosciuta e quadro clinico. Oggi, specie con l'invecchiamento della popolazione, questo è assai spesso difficile tenendo conto di:

- conseguenze della malattia sui diversi organi e apparati;
- coesistenza di più condizioni morbose;
- caratteristiche peculiari del paziente e sua storia clinica;
- possibile comparsa di complicanze;
- trattamenti che vengono praticati, loro effetti specifici, diretti e indiretti, ed effetti collaterali;
- invecchiamento e progressiva riduzione delle funzioni d'organo e di apparato.

La "complessità in medicina" considera l'insieme delle diverse condizioni morbose non solo in quanto compresenti, ma nella loro interazione multidimensionale (comorbilità, multimorbilità a genesi comune o diversa, convergenza su elementi clinici comuni e interconnessione con acuzie e cronicità e con l'intensità di cura necessaria).

### 2. Epidemiologia delle patologie croniche e della loro combinazione. Dalle ontologie classiche alla ri-fenotipizzazione centrata sul concetto di complessità

Le malattie croniche rappresentano il principale problema di salute pubblica nei Paesi occidentali, oltre a minare a fondo la sostenibilità dei sistemi sanitari. Queste patologie sono responsabili del 92% di tutte le morti nel nostro Paese, con una maggiore rilevanza delle patologie cardiovascolari (41%) e dei tumori (28%). Il miglioramento delle cure, combinato al crescente invecchiamento della popolazione, pone notevoli pressioni gestionali ed economiche sui Sistemi Sanitari Nazionali. In particolare, la crescente prevalenza di pazienti con più patologie – un terzo della popolazione adulta e oltre due terzi della popolazione anziana – pone molteplici sfide, fra cui la definizione di Linee guida di trattamento per questi pazienti, oltre all'individuazione di parametri di esito che tengano conto della complessità clinica. Un approccio mirato alla complessità consentirà di ottimizzare le proposte terapeutiche, muovendosi così in uno scenario di medicina reattiva e personalizzata in grado di migliorare il rapporto costo-beneficio degli interventi.

### 3. Metodologia di approccio alla complessità

La malattia-ontologia non corrisponde a un fenotipo unico e stabile, ma diverso per ogni individuo, a cui deve essere adattato ogni intervento clinico. I sistemi biologici del nostro corpo costituiscono una realtà unitaria, che supera le singole parti, per cui la comprensione del sistema richiede la valutazione contemporanea delle sue componenti, senza regole gerarchiche.

La "medicina della complessità" si esercita con la sintesi, che diviene sinergia, tra l'EBM e la medi-

cina narrativa, cogliendo attraverso tutti i sensi ogni dinamica della vita dell'individuo.

La metodologia è quella abituale della buona medicina, accentuando il rigore metodologico con cui si svolgono: anamnesi ed esame obiettivo; individuazione del sintomo/sintomi guida (ovvero motivo/i del ricorso alle cure); impostazione dell'iter diagnostico con approccio inclusivo; impostazione dell'iter terapeutico integrato; impostazione di un programma di follow-up e di proseguimento corretto del percorso clinico.

Ciascuna di queste fasi si deve svolgere con approccio inclusivo, senza gerarchie esclusive, ma includendo e valorizzando ogni elemento con approccio olistico e sistematico.

#### 4. Il "Fenoma Complesso"

La realtà degli scenari in cui il medico si trova attualmente a operare porta il clinico a confrontarsi con pazienti affetti da più condizioni morbose coesistenti. Ciò richiede di guardare oltre le definizioni tassonomiche tradizionali e di individuare nuove presentazioni fenotipiche relative ai pazienti, siano essi adulti ma anche, e soprattutto, bambini/adolescenti e anziani.

I progressi della medicina hanno infatti permesso, da un lato, di curare, ma non di guarire, patologie che un tempo avevano un esito letale precoce (es. cardiopatie congenite, difetti genici) e, dall'altro, hanno prolungato la sopravvivenza di pazienti affetti da malattie croniche (es. cardiovascolari, metaboliche). Tutto ciò ha condotto all'emergenza di quadri clinici/fenotipi complessi; il fenotipo o Fenoma Complesso, lungi dall'essere una semplice sommatoria delle condizioni morbose che lo compongono, rappresenta un'entità fenomenica con caratteristiche peculiari in termini di eziopatogenesi, necessità terapeutiche e prognosi.

La gestione del paziente complesso richiede un

approccio che vada al di là del semplice coordinamento delle varie prestazioni specialistiche, ma che si configuri come messa a punto di percorsi diagnostico-terapeutici-riabilitativi il più possibile individualizzati, con buon rapporto costo/efficacia, e che prevedano sempre di più l'*empowerment* del paziente e della sua famiglia e la costituzione di percorsi assistenziali in continuità ospedale-territorio.

#### 5. Revisione critica dei modelli gestionali

La realizzazione di un modello di assistenza sanitaria che possa prendere in carico in modo sostenibile i pazienti con patologie croniche richiede una nuova definizione dei modelli gestionali.

In tale ottica lo sviluppo di una "sanità d'iniziativa", ovvero di un modello assistenziale che sia in grado di intervenire, quando possibile, prima dell'insorgere della malattia e di gestire la malattia stessa in modo tale da rallentarne il decorso e limitarne le riacutizzazioni, garantisce al paziente interventi adeguati e differenziati in rapporto al livello di rischio.

Il *Chronic Related Group* (CReG) della Regione Lombardia classifica gli assistiti in funzione della cronicità individuando, con una particolare tecnica di clusterizzazione, le prestazioni più probabili e ridefinisce, di conseguenza, un Piano di Assistenza Individuale. Il CReG "fotografa" l'assistito nella sua condizione reale di bisogno con l'obiettivo di farsene carico nel modo più esaustivo possibile, organizzando un modello assistenziale che supporti il paziente e incrementi la sua compliance con le cure di cui ha bisogno.

L'*Expanded Chronic Care Model* (Expanded CCM) della Regione Toscana supera l'approccio per patologia e focalizza l'attenzione sul rischio, classificando i pazienti in base al rischio di cronicità. Inoltre, espande l'attenzione alle condizioni non

solo sanitarie, ma anche sociali, economiche e culturali degli assistiti e alla prevenzione primaria.

## 6. Gli strumenti tecnologici degli approcci di sistema alla complessità: *Systems Biology* e *Systems Medicine*

Lo sviluppo tecnologico delle metodiche di biologia molecolare e cellulare consente l'analisi su vasta scala di DNA, mRNA, proteine e metaboliti contribuendo al progresso della *Systems Biology*. La *Systems Biology*, grazie a una rapida evoluzione della *computer science* applicata alla biologia e alla medicina, ha la capacità di prevedere l'outcome di un certo stato di modifiche nell'assetto genetico/proteomico/metabolomico/esposomico e quindi di consentire lo sviluppo di nuove strategie diagnostico-terapeutiche. Gli approcci di *Systems Biology* contribuiranno alla raccolta di informazioni rilevanti per l'identificazione di nuovi target terapeutici e nuovi approcci innovativi di diagnosi e terapia che consentiranno, a loro volta, l'applicazione di un approccio personalizzato di *Systems Medicine*.

## 7. Informazione, formazione e *Capacity Building* in medicina della complessità

La complessità non ha ancora un adeguato inserimento nell'insegnamento clinico, essenzialmente basato sulle ontologie, che ha l'obiettivo di trasferire puntualmente ma separatamente le conoscenze e le competenze specifiche generate attraverso l'articolazione della medicina nelle specialità, con approccio riduzionistico. Questo prevede una "catena di esclusioni", mentre l'approccio alla complessità richiede la capacità di "includere" tutti i diversi elementi rilevanti presenti, poiché tutti contribuiscono alla genesi del quadro clinico, rendendo essenziali per la formazione, insieme

all'EBM, l'insegnamento per problemi e la comunicazione, per affrontare la "dimensione persona" del paziente nella sua globalità. Accentuazione quindi dell'aspetto tecnico-clinico, necessario per un adeguato studio del paziente, di quello umanistico-comunicativo per analizzare appropriatamente la persona e di quello economico-gestionale per realizzare gli approcci che per i diversi contesti clinici l'HTA indica come adeguati, con specifica attenzione al "*team learning*" perché l'approccio olistico inclusivo richiede la formazione contestuale dei diversi professionisti della sanità responsabili dello studio e della gestione della singola persona ammalata.

## 8. Ipotesi per una gestione sostenibile della complessità; analisi economica

Una gestione scientificamente accettabile, organizzativamente praticabile ed economicamente sostenibile del paziente complesso richiede un approccio alla sua gestione attraverso un nuovo modello di assistenza sanitaria, che faccia della medicina di sistema o "*Systems Medicine*" la sua base concettuale, che colloca realmente i singoli cittadini al centro del processo dell'assistenza sanitaria, conciliando le differenze individuali in tutte le fasi del processo, dalla prevenzione attraverso la diagnosi e il trattamento al follow-up.

Il primo passo verso tale sistema è conoscitivo: stanti le attuali difficoltà dei sistemi informativi sanitari, si è posta la necessità di identificare la popolazione dei malati complessi, con le relative caratteristiche, anche allo scopo di delineare schemi e percorsi gestionali appropriati. A tale scopo il contributo analizza la coorte dei pazienti "complessi" della Regione Lazio, a partire da un'analisi dei ricoveri ospedalieri, che in questo momento costituiscono la base più robusta per una valida ricognizione dei fenomeni.

Il passaggio successivo, come evidenziato nei Capitoli precedenti, è la costruzione di una piattaforma di gestione e monitoraggio di tutti i fattori che possono influenzare lo sviluppo della malattia in un dato individuo, tra cui non solo i fattori genetici e biologici, ma anche le influenze ambientali e quelle legate allo stile di vita, oltre che i singoli episodi assistenziali, proprio allo scopo di integrare informazioni complesse provenienti da molteplici fonti di dati e generare un output utilizzabile per sostenere la salute dei singoli cittadini.

Solo così si può conseguire l'orientamento dei sistemi organizzativo-gestionali: l'attuale contin-

genza di scarsità di risorse, con la necessità improrogabile dell'allocazione prioritaria delle risorse in maniera quanto più ottimale ed efficiente possibile, impone, proprio a partire da quest'ambito, un cambiamento dei sistemi sanitari, nel medio-lungo periodo, verso logiche di sostenibilità e di creazione di "valore" (rapporto costo/outcome) per il cittadino-paziente.

È tuttavia indubbio come tale trasformazione sarà possibile agendo, oltre che sullo sviluppo organizzativo, sulla cultura e sullo sviluppo dei sistemi di gestione delle risorse, davvero integrati e orientati ai problemi di salute e non più alla sola e puntuale erogazione dei singoli servizi di cura.

# Abstract

## 1. The concept of complexity

Disease, an ontology created on the basis of consensus among clinicians, always guides the action of the physician who identifies it in relation to symptoms, who locates its remedies and, to the extent possible, restores the state of health. Diagnosis is thereby the recognition of a digital fingerprint by way of points of identity between known disease-ontology and clinical profile. Today, especially with a population that is ageing, this is very often difficult taking into account:

- the consequences of the disease on different organs and systems;
- the coexistence of multiple disease conditions;
- the distinguishing characteristics of patients and their medical history;
- the possible appearance of complications;
- the treatments that are practised, their specific effects both direct and indirect, and side-effects;
- the ageing and gradual reduction of organ and systems functions.

“Complexity in medicine” considers all the different disease conditions not only in their simultaneously present aspect, but also in their multi-dimensional interaction (comorbidity, multimorbidity of common or different origin, convergence on common clinical elements and interconnection with acute and chronic care and with the intensity of care required).

## 2. Epidemiology of chronic diseases and their combinations. From classical ontologies to a re-phenotyping centred on the concept of complexity

Chronic diseases represent the principal public health problem in Western countries, in addition to thoroughly undermining the sustainability of healthcare systems. These diseases are responsible for 92% of all deaths in our country, with cardiovascular diseases (41%) and cancers (28%) having the greater consequence. The improvement in treatments, combined with the increasing ageing of the population, imposes considerable managerial and economic pressures on National Health Systems. In particular, the growing prevalence of patients with multiple diseases – one-third of the adult population and over two-thirds of the elderly population – sets many challenges, including the definition of treatment Guidelines for these patients, in addition to the identification of outcome parameters that take into account clinical complexity. A targeted approach to complexity will optimise therapeutic recommendations, thereby moving in a scenario of a responsive and personalised medicine that can improve the cost-effectiveness of interventions.

## 3. A methodology of approach to complexity

The disease-ontology does not correspond to a single and stable phenotype, but is different for each individual, to which each clinical intervention must be adapted. The biological systems of our body constitute a unitary reality which exceeds the individual parts, whereby understanding of the system requires the contemporary assessment of its components, without hierarchical rules. “Complexity medicine” is practised with the synthesis, which becomes synergy, between EBM and

narrative medicine, capturing every dynamic of the life of the individual through all the senses. The methodology is that usual one of good medicine, accentuating the methodological rigour with which are conducted: medical history and physical examination; the identification of the guide symptom/symptoms (or the reason(s) for recourse to care); the setting up of a diagnostic process with an inclusive approach; the setting up of an integrated therapeutic process; the setting up of a follow-up programme and a proper continuance of the clinical pathway. Each of these phases must be conducted with an inclusive approach, without exclusive hierarchies, including and valuing each element with a holistic and systematic approach.

#### 4. The “Complex Phenome”

The reality of the situations in which the physician finds him or herself currently working leads the clinician to deal with patients suffering from multiple coexisting disease conditions. This requires a looking beyond traditional taxonomic definitions to identify new phenotypic presentations relating to patients, whether these patients are adults or also, and especially, children/adolescents and elderly. Medical advances in fact have allowed on the one hand the treatment, but not the healing, of diseases that once had an early lethal outcome (e.g., congenital heart disease, gene defects) and, on the other hand, have prolonged the survival of patients suffering from chronic diseases (e.g., cardiovascular, metabolic). All this has led to the emergence of complex clinical profiles/phenotypes; the phenotype or Complex Phenome, far from being a simple summation of the disease conditions that comprise it, represents a phenomenonic entity with distinguishing characteristics in terms of etiopathogenesis, therapeutic needs and prognosis.

The management of the complex patient requires an approach that goes beyond the mere coordination of various specialised services, which envisages itself instead as the development of diagnostic-therapeutic-rehabilitative pathways which are individualised as far as possible, with a satisfactory cost-effectiveness, and which provides more and more for the empowerment of the patient and his family and the establishment of continuous hospital–community care pathways.

#### 5. Critical review of management models

The creation of a health care model that can take charge of patients with chronic conditions in a sustainable way requires a new definition of management models.

In this regard the development of a “healthcare of initiative”, or a model of care that can intervene, where possible, before the onset of disease and which can manage the disease in such a way as to slow down its course and limit its exacerbations, ensures for patients adequate interventions which are differentiated according to the level of risk.

The Chronic Related Group (CReG) of the Lombardy Region classifies persons being assisted according to chronicity identifying, with a particular clustering technique, the most probable services and redefining, therefore, an Individual Care Plan. The CReG “photographs” the person being assisted in their actual condition of need in order to take charge of them in the broadest sense possible, organising a model of care that supports the patient and increases the patient’s compliance with the treatments that they need.

The Expanded Chronic Care Model (Expanded CCM) of the Tuscany Region goes beyond the approach based on pathology and focuses attention on risk, classifying patients according to the risk of chronicity. In addition, the model broadens

the attention to include as well as health conditions, also social, economic and cultural conditions of the persons being assisted as well as primary prevention.

### **6. The technological tools of system approaches to complexity: Systems Biology and Systems Medicine**

The technological development of molecular and cellular biology methodologies allows large-scale analysis of DNA, mRNA, proteins and metabolites, which contributes to the advancement of Systems Biology.

Systems Biology, thanks to the rapid evolution of computer science applied to biology and medicine, has the ability to forecast the outcome of a particular state of changes in the genetic/proteomic/metabolomic/exposomic arrangement, and therefore to permit the development of new diagnostic/ therapeutic strategies.

The methods of Systems Biology will contribute to the collection of relevant information for the identification of new therapeutic targets and new and innovative approaches to diagnoses and therapies that will allow, in turn, the application of a customised Systems Medicine approach.

### **7. Information, training and Capacity Building in complexity medicine**

Complexity does not yet have a commensurate inclusion in clinical teaching, that essentially based on ontologies which aims to transfer exactly but separately the specific knowledge and expertise generated through the articulation of medicine in its specialities, using a reductionist approach. This provides for a “chain of exclusions”, while the approach to complexity requires the ability to “include” all the relevant different elements

present, since they all contribute to the creation of the clinical profile, making education on problems and communication a necessity for training, together with EBM, in order to deal with the “person dimension” of the patient as a whole. An accentuation therefore of the clinical and technical aspects necessary for a correct study of the patient, the humanist and communicative aspects to analyse the person appropriately, and the economic-managerial aspects to implement the approaches indicated by the HTA as adequate for the different clinical contexts, with specific attention to “team learning” because the inclusive holistic approach requires contextual training for the different health professionals responsible for the study and management of the single patient.

### **8. Hypotheses for a sustainable management of complexity; economic analyses**

A scientifically acceptable, organisationally viable and economically sustainable management of the complex patient requires an approach through a new model of health care that takes “Systems Medicine” as its conceptual basis, which genuinely places individual citizens at the centre of the health care process, reconciling individual differences at all stages of the process, from prevention through diagnosis and treatment to follow-up.

The first step towards such a system is knowledge-based: given the existing difficulties of health information systems, the need has established itself to identify the population of patients with complex diseases, with their relative characteristics, in order also to outline management schemes and pathways which are appropriate. For this purpose the contribution analyses the cohort of “complex” patients in the Lazio Region, starting from an analysis of hospital admissions, which currently

form the strongest basis for an effective survey of events.

The next step, as outlined in the previous Chapters, is the building of a platform for the management and monitoring of all factors which may influence the development of the disease in a given individual, including not only the genetic and biological factors, but also environmental influences and those linked to lifestyle, as well as individual care episodes, precisely for the purpose of integrating complex information from multiple data sources and generating an output that can be used to support the health of individual citizens.

Only in this way can the direction of organisational/management systems be obtained: the cur-

rent contingency of resource scarcity, with the urgent need for priority allocation of resources in as optimal and efficient a manner as possible, requires, starting exactly from this area, a change of health care systems in the medium to long term towards a logic of sustainability and the creation of “value” (cost/outcome ratio) for the citizen-patient.

It is clear nevertheless that this transformation is possible by acting, as well as on organisational development, on the culture and development of resource management systems which are truly integrated and oriented towards health problems and no longer only to the timely provision of individual care services.



# 1. Il concetto di complessità

Nel tempo il medico ha sempre rappresentato colui che guariva la persona dalle malattie e non possiamo oggi affrontare il tema della complessità in medicina senza confrontarci con il concetto di malattia, elemento centrale e qualificante del mondo medico, e con la sua evoluzione. Infatti, negli anni recenti si è reso evidente che il concetto di “guarigione” ha ceduto progressivamente il passo a quello di contenimento e cronicizzazione, possibilmente in buon equilibrio, di coesistenza di condizioni morbose diverse e di frequente emergenza di quadri clinici assai complessi anche in relazione ai vissuti clinici dei singoli ammalati.

## Il concetto di malattia

Nella medicina occidentale, che ha radici greco-romane, la malattia si identifica con uno stato di salute “non naturale”. Nell’antichità la malattia traeva le sue basi interpretative da speculazioni di natura religiosa (medicina teurgica) spesso associate al concetto di castigo divino, aspetto che ancora oggi trova riscontro in alcuni situazioni socioculturali. Forse non a caso il simbolo della medicina è il serpente, animale sacro poiché ritenuto, seppure erroneamente, immune da qualsiasi malattia. È con Ippocrate (460-377 a.C.) che la medicina si avvia verso un percorso di razionalizzazione dello

studio della malattia come ontologia, prendendo le distanze da un approccio meramente teurgico per porre le basi di un’interpretazione, su basi scientifiche, della salute umana. Questo approccio è stato sempre basato sulle malattie, identificate e puntualmente caratterizzate come ontologie definite e distinte.

Come si possono definire le ontologie? Il termine indica strategie in grado di fornire strutture di conoscenza, “artefatti” ingegnerizzati, utili per organizzare l’informazione attraverso la specificazione formale di una concettualizzazione. Le strategie dipendono dall’applicazione e dall’uso e corrispondono ai differenti significati del termine “ontologia”.

La sua definizione implica che l’ontologia sia la specificazione formale ed esplicita di una concettualizzazione condivisa, la realizzazione di un modello astratto di un fenomeno del mondo reale attraverso l’identificazione dei concetti rilevanti che, per l’appunto, lo caratterizzano.

La “specificazione esplicita” significa che i concetti, le proprietà e i vincoli che caratterizzano il fenomeno devono essere definiti esplicitamente; per esempio, nell’ambito medico il concetto di malattia e quello di sintomo sono legati da precise relazioni causali, per cui una malattia provoca dei sintomi, che a loro volta caratterizzano la malattia.

Le malattie definite come ontologie in medicina rappresentano quindi il risultato di un processo talora solo recentemente esplicito, in precedenza più frequentemente implicito, di consenso, proprio a proposito della definizione di una specifica ontologia.

L'esplicitazione formale indica che un'ontologia debba essere:

- “*machine readable*”, cioè possa essere identificata inequivocabilmente e in maniera quasi automatica, elementarmente semplice, una volta colti e compresi i suoi elementi costitutivi;
- condivisa, perché la conoscenza non è il frutto del ragionamento di un singolo, ma dell'elaborazione di un gruppo che esprime il suo consenso.

Ne deriva che il concetto di “malattia” può essere definito come un'alterazione dello stato di salute caratterizzato da elementi distintivi tali da giustificare l'identità della malattia stessa e da consentire la diagnosi, attraverso la comprensione e l'identificazione dei momenti clinici che ne caratterizzano il decorso.

Nella definizione di malattia come alterazione dello stato di salute è insito anche il concetto della transitorietà, perché l'interruzione dello stato di salute ha un limite temporale nella sua durata e si risolve, nell'ipotesi favorevole, con la guarigione o il controllo della malattia stessa, riallineando le condizioni di adattamento delle funzioni organiche dell'individuo in un equilibrio compatibile con la sopravvivenza.

L'evolversi delle condizioni di adattamento alla ricerca di un equilibrio compatibile, se infruttuosa, si traduce in un progressivo peggioramento, fino alla morte. Dal concetto di malattia enunciato deriva che il ragionamento diagnostico di individuazione di una malattia e del suo momento clinico assuma così le caratteristiche del riconoscimento univoco di un'impronta digitale: si ricer-

cano i punti di identità fra malattia conosciuta e situazione clinica del paziente e, quando i punti di identità superano un certo numero, si definisce la diagnosi (approccio euristico al problema). Tuttavia il singolo malato – potenzialmente sempre, ma in particolare oggi con il progressivo invecchiamento della popolazione – si può presentare con un quadro clinico complesso in funzione di una serie di elementi:

- in rapporto alle conseguenze della malattia sui diversi organi e apparati;
- in rapporto alla coesistenza di più condizioni morbose;
- in rapporto alle caratteristiche del paziente affetto dalla malattia, e in particolare alla sua storia clinica precedente;
- in rapporto alla possibile comparsa di quegli ulteriori elementi clinici che vengono comunemente definiti come complicanze;
- in rapporto al trattamento o ai trattamenti che vengono praticati, ai loro effetti specifici e diretti, ai loro effetti aspecifici e indiretti, agli effetti collaterali;
- in relazione, per le malattie croniche, all'invecchiamento e alla progressiva riduzione delle funzioni d'organo e di apparato.

D'altra parte il concetto di malattia ha in sé accezioni diverse: quello che in italiano definiamo con la parola “malattia” è costituito da almeno tre concetti fondamentali, che l'inglese definisce separatamente, con la triade DIS (*Disease, Illness, Sickness*).

In rapporto al paradigma biomedico, la malattia (*Disease*) è un “guasto” organico oggettivamente misurato, cioè una deviazione dalla fisiologia che a sua volta si traduce in una riduzione attuale o potenziale delle capacità fisiche e/o in una ridotta aspettativa di vita.

In rapporto alla visione dell'ammalato, la malattia (*Illness*) è la compromissione dello stato di salute

da lui percepita come negativa e indesiderabile; dolori, debolezza e malessere rappresentano la percezione che la malattia offre di se stessa a chi ne soffre, e segni e sintomi presenti sono il legame con l'agire del medico che, interpretandoli, identifica la malattia (*Disease*).

Nel contesto di una collettività, la malattia (*Sickness*) si carica di conseguenze sociali e relazionali. Il malato, in funzione del suo stato di malattia, acquisisce determinati diritti e determinati obblighi, che in stato di salute invece non avrebbe.

Senza tuttavia voler estendere ulteriormente le dimensioni di descrizione e analisi della complessità in medicina e limitandosi alla valutazione della relazione tra condizione morbosa clinicamente rilevante e stato di salute complessivo della persona, si pone la questione di una definizione appropriata e pragmaticamente efficace del termine "complessità".

A tale proposito è utile richiamare la comune origine filologica dei termini complesso, complicato e semplice, ovvero la radice indo-europea: **plek-** (parte, piega, intreccio).

Da **plek-** derivano, in latino:

- *il verbo **plicare** = piegare;*
- *il verbo **plectere** = intrecciare;*
- *il suffisso **-plex** = parte;*
- *la parola semplice = **sine plex**...*

Il termine "complicato" deriva dal latino cum + plicare, che significa con pieghe e che di conseguenza può essere "s-piegato", come la presenza di più malattie ciascuna identificabile.

Al contrario, il termine complesso deriva dal latino da cum + plectere, che significa con intrecci, e sottintende, di solito, l'impossibilità o l'estrema difficoltà a sciogliere l'intreccio e persino a individuare le modalità per scioglierlo; in determinate situazioni, le condizioni morbose diverse non solo sono compresenti, ma tendono a interagire tra loro in modo multidimensionale (per fisiopato-

logia, fase, impegno clinico per le funzioni vitali) in modo non agevolmente valutabile.

In questo contesto è opportuno introdurre un'ulteriore dimensione della complessità, e cioè il concetto di intensità, strettamente legato al tipo di assistenza di cui il paziente ha bisogno.

Queste considerazioni descrivono la difficoltà ad affrontare sul campo il tema della complessità, ma nella pratica medica è necessario definire in modo preciso e condivisibile la complessità e il modo in cui affrontarla, poiché questo ha risvolti fondamentali nell'impostazione di strategie diagnosticoterapeutiche e nell'organizzazione dei percorsi sanitari. Questo è il motivo per cui individuare una definizione operativa valida della complessità non ha un significato linguistico, ma garantisce l'efficacia nella comunicazione tra professionisti.

Un modo elementare di intendere la complessità in medicina è la coesistenza nello stesso paziente di più condizioni morbose, o di malattie, secondo la definizione ontologica dominante. Questo concetto si applica in generale alle malattie croniche, per cui la coesistenza nelle fasce di età più avanzata diviene la regola, ma si può realizzare anche per malattie acute o acute e croniche.

Si parla di comorbilità in presenza di una condizione considerabile chiaramente dominante, ma spesso il termine multimorbilità descrive più efficacemente la situazione. La prevalenza della "multimorbilità", pur variando a seconda della casistica considerata e degli studi condotti, può essere stimata in un 20-30% della popolazione generale; questo dato sale dal 55% al 98% se si considera la popolazione anziana o le classi sociali disagiate.

Assai informativo nel descrivere e comprendere la complessità in medicina come comorbilità e/o multimorbilità è il grafico di Holmes, che evidenzia il sovrapporsi di più patologie concomitanti e il loro andamento crescente in funzione dell'età (*Figura 1.1*).

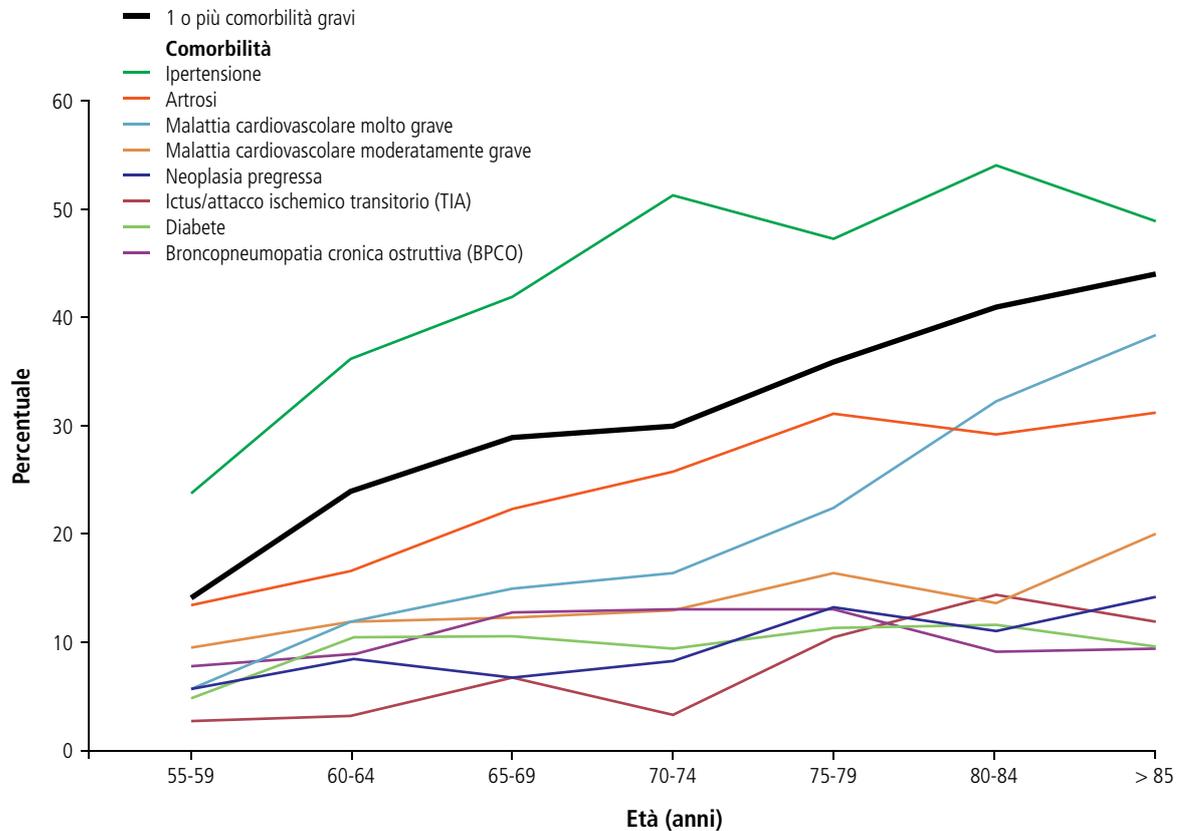


Figura 1.1 Andamento della percentuale di comorbilità in funzione dell'età.

È peraltro intuitivo che ciascuna delle diverse condizioni morbose può presentarsi con diverso grado di progressione, di acuzie e di compromissione delle funzioni vitali.

A questo scopo può essere utile introdurre alcuni esempi utili a individuare elementi logici comuni, applicabili ai diversi campi della patologia:

- scompenso cardiaco classe III secondo la *New York Heart Association* (NYHA) con diabete mellito di tipo 2 di recente insorgenza in cattivo compenso e insufficienza renale grave;
- broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) riacutizzata in cardiopatia ischemica cronica, insufficienza renale di grado moderato e ipertiroidismo in trattamento in fase eutiroidea;

- febbre elevata e grave compromissione degli scambi respiratori in paziente giovane con pericardio-miocardite.

In ciascuno di questi quadri (e in questo risiede il concetto di complessità) le diverse condizioni morbose hanno ripercussioni le une sulle altre, sia nel concorrere allo stato attuale di salute del paziente, sia nell'influenzare il grado e la progressione dell'una rispetto all'altra. Inoltre, la presenza di multimorbilità può influenzare in modo rilevante sia la clinica sia le strategie terapeutiche (la coesistenza di un'insufficienza renale influirà sulla progressione dello scompenso cardiaco e la terapia dello scompenso non potrà essere massimale nel paziente con insufficienza renale cronica).

Il grado di complessità può modificarsi nel tempo, aumentando o riducendosi. Le complicanze del diabete rappresentano un caso abbastanza tipico di patologia a elevato grado di complessità; basti pensare alla neuropatia con ulcera plantare sovrainfetta. Il diabete con neuropatia pone di per sé problemi assistenziali non banali, richiedendo l'impegno congiunto di medici di medicina generale, diabetologi, infermieri, dietisti e podologi. La comparsa della lesione ulcerativa infetta complica il quadro, aumentando l'impegno di diabetologi e infermieri e richiedendo spesso l'intervento coordinato di altre figure specializzate (diabetologi specificamente dedicati alla cura del piede diabetico, chirurghi, ortopedici, specialisti in malattie infettive). Elementi di natura non strettamente medica (assenza di adeguato supporto familiare/sociale, presenza di disabilità fisica e/o disfunzione cognitiva) possono porre problemi ulteriori nella gestione clinica, costringendo a mobilitare ulteriori risorse sanitarie. Il miglioramento del quadro clinico, con la scomparsa dei segni di infezione, si accompagna a una progressiva riduzione della complessità; la gestione del paziente con pregressa ulcera neuropatica guarita non differisce infatti da quella del paziente con neuropatia senza pregressa ulcera. Al tempo stesso, la maggior parte dei pazienti con pregressa ulcera neuropatica è destinata a nuovi episodi ulcerativi nel corso della vita, che genereranno un nuovo, transitorio aumento della complessità assistenziale. Pur essendo una patologia cronica, il diabete complicato è quindi un classico esempio di una condizione la cui complessità non è stabile nel tempo, ma varia potenzialmente in continuo in base allo stato clinico attuale. Per la piena descrizione della complessità è opportuno, come già accennato in precedenza, introdurre il concetto di intensità, che è strettamente legato al tipo di assistenza di cui il paziente ha bisogno. Il paziente complesso che richiede cicli di ventilazione

non invasiva sarà a media intensità; se, invece, avrà bisogno di ventilazione meccanica, sarà ad alta intensità. Tuttavia, la sua complessità rimarrà la stessa (BPCO, scompenso cardiaco, insufficienza renale). A seconda della condizione clinica, varierà il grado di severità e intensità di cure necessarie, le figure professionali coinvolte e la loro densità in rapporto ai pazienti. Il corretto utilizzo dei termini "complesso", "complicato" e "intenso/severo" consentirà anche l'identificazione del percorso assistenziale più appropriato per il paziente, e quindi un utilizzo consono delle risorse. In altri termini, la complessità è trasversale a tutte le intensità e severità, mentre è il grado di intensità/severità che determina la collocazione del paziente "per intensità" (bassa, media, elevata).

Complessità quindi come comorbilità, multimorbilità, o condizioni a genesi fisiopatologica e sempre interconnessa con le variabili di acuzie e cronicità e con il livello di intensità di cura necessario.

La visione è quindi multidimensionale e rigorosamente attenta alle interazioni fra i diversi sistemi e apparati e al risultato complessivo di perturbazione della salute della persona come "emergenza" del sistema complesso e non come somma delle sue componenti.

Con un approccio elementare potrebbe apparire che la complessità abbia come concetto opposto la semplicità. In realtà non è così, perché ogni malato "semplice" racchiude in sé la potenzialità di divenire complesso nel giro di poco tempo, e persino di minuti/secondi.

Ciò che si contrappone direttamente alla complessità è il "riduzionismo" specialistico. L'applicazione dei principi del riduzionismo alla medicina da oltre due secoli, fin dall'inizio dell'evoluzione della fisiopatologia classica, ha certamente permesso lo studio delle basi patogenetiche e fisiopatologiche delle condizioni morbose per poter analizzare i singoli elementi del nostro corpo se-

zionandolo funzionalmente fino a raggiungere il livello molecolare.

Tradizionalmente, i sistemi sono stati studiati utilizzando un approccio di tipo riduzionista, in cui l'ipotesi di base è che il sistema possa essere compreso prendendo in considerazione soltanto le sue singole parti. I problemi complessi vengono risolti dividendo il sistema in parti più piccole e più trattabili, ma senza prendere in considerazione la rete di interazioni esistenti tra gli elementi del sistema stesso. L'approccio riduzionista è chiaramente limitante per la comprensione di un sistema complesso, ma ha permesso di ottenere l'enorme massa di dati (letteralmente miliardi di “*data point*” per ogni singolo soggetto) e di conoscenze di cui oggi possiamo disporre. Certamente, mediante l'impiego di un approccio analitico, settoriale e specialistico non è possibile ricondurre la malattia a una semplice equazione causa-effetto. Secondo l'approccio riduzionista, infatti, la via maestra per acquisire la conoscenza di un fenomeno complesso consiste nella scomposizione dello stesso fenomeno nelle componenti più semplici che lo costituiscono e nello studio delle proprietà e del comportamento delle singole unità in condizioni il più possibile controllate. Secondo questa visione elementare, una volta ottenute la comprensione delle singole parti costituenti e l'individuazione delle loro interrelazioni, il fenomeno complesso può essere descritto e ricostruito. Tale processo, essendo regolare, oggettivo e prevedibile, dovrebbe idealmente portare a un'unica conclusione, indipendentemente dall'osservatore da cui è valutato.

Ne consegue che il medico, in maniera simile a un meccanico in grado di riparare un'automobile, individuandone la parte, o le parti, malfunzionanti, identifica e analizza i segni e sintomi della malattia da cui un individuo è “colpito”, mediante un procedimento deduttivo-inferenziale e analogico; ricerca, ove possibile, la causa specifica della

malattia e sceglie il trattamento farmacologico che ha dimostrato la migliore efficacia e la maggiore tollerabilità sulla base dei risultati dei grandi *trials* clinici randomizzati (RCT), in cui la stessa malattia è stata studiata.

Questo processo, che segue le linee della *Evidence-Based Medicine* (EBM), viene classicamente sintetizzato nelle quattro azioni seguenti:

- formulare specifiche domande cliniche a cui offrire risposte adeguate;
- ricercare le migliori evidenze cliniche disponibile nella letteratura di qualità;
- valutare criticamente le evidenze;
- applicare al paziente le soluzioni individuate.

L'utilizzo di un approccio apparentemente così semplificato, in cui le malattie sono individuate come entità ontologiche separate dal punto di vista fisiopatologico e terapeutico, risulta purtroppo del tutto inadeguato per la gestione dei malati “complessi”, in cui l'attenzione allo stato di salute non si esaurisce nell'identificazione e nel trattamento della patologia o delle patologie di cui un individuo è portatore. Infatti, nonostante l'approccio riduzionista abbia permesso di acquisire la maggior parte delle attuali conoscenze, nonché la stesura di Linee guida diagnostico-terapeutiche per le singole patologie, la sua inadeguatezza e inapplicabilità divengono sempre più palesi sia in ambito clinico sia nell'ambito della ricerca scientifica.

La necessità di indagare e gestire malati complessi, il cui stato di salute non può essere pienamente spiegabile, né predetto, dalla conoscenza e comprensione delle parti costituenti e da semplici regole di causa-effetto, ha portato a considerare e “modellizzare” non solo i determinanti biologici e non biologici di malattia, ma anche le interazioni dinamiche che tali determinanti possono avere, al fine di individuare elementi conoscibili che rispecchino quanto più fedelmente la complessità

intrinseca di ogni fenomeno e di ogni individuo. L'individuo malato non può più essere semplicemente “de-strutturato” nelle singole patologie di cui è affetto, valutate in maniera analitica e isolata dal “tutto-individuo”, così come i sistemi non sono spiegabili pienamente dalla conoscenza delle loro parti costituenti o da semplici regole di causa-effetto.

Come lo stesso Ippocrate già nel IV secolo a.C. sosteneva, la malattia e la salute di una persona dipendono da specifiche circostanze umane della persona stessa nella sua globalità.

Una forte spinta innovativa verso la comprensione della complessità in medicina è stata fornita dal recente sviluppo del settore bio-medicale, che ha reso possibile utilizzare al meglio le conoscenze acquisite con la diagnostica strumentale. Nel contesto di questo approccio sistematico, quella che oggi viene definita la “*Systems Medicine*” mira a un approccio olistico di comprensione del paziente. Nel contesto medico viene quindi applicato un approccio innovativo, originato e sviluppato dalla Biologia dei Sistemi (*Systems Biology*), nell'ambito della Ricerca Traslazionale Biomedica, e basato sull'acquisizione di informazioni dettagliate e armoniche sui meccanismi che regolano le interazioni tra costituenti fisiopatologici di base e determinanti non malattia-specifici (biologici, psicologici, ambientali, funzionali).

Ai sistemi biologici e alle loro interazioni vengono applicati principi di modellizzazione matematica, ingegneristica e bioinformatica per esaminare non tanto la “morfologia”, quanto piuttosto le caratteristiche intrinseche e costituenti di ogni singolo organismo – genoma (mutazioni puntiformi, replicazione di geni ecc.), epigenoma (metiloma), trascrittoma, proteoma, metaboloma, esosoma – e come queste, nelle loro diverse configurazioni e interazioni dinamiche, si associno a uno stato “fisiologico” o “patologico”.

Il presupposto di tale approccio è alla base della *Systems Medicine*, che considera l'individuo, sia esso sano sia malato, come un sistema complesso, quale realmente è, strutturato su sistemi, organi, tessuti e cellule, in cui le singole parti che lo compongono interagiscono fra loro (fisiologicamente e fisiopatologicamente) in maniera dinamica con i determinanti non biologici, al fine di realizzare un singolo sistema funzionale. Il malato complesso viene assimilato, in maniera figurata, a una rete composta da nodi e fili di unione, in cui non tutti i nodi sono in connessione fra loro con la stessa quantità e qualità di interazioni (positiva, negativa, *feedback* ecc.). Tutto ciò può essere descritto attraverso un diagramma di contingenza (*contingency diagram*) in cui una valutazione e integrazione clinica omnicomprensiva di un unico paziente viene realizzata attraverso la valutazione dell'intero genoma, ivi inclusa la “*gene-environment interaction*” per evidenziare i cluster significativi proprio ai fini dell'individuazione degli aspetti prevalenti in un sistema complesso che, come da definizione formale, mostra proprietà e regolarità che “non sono pienamente spiegate dalla conoscenza delle loro parti costituenti”.

Sistemi e fenomeni di questo tipo, tra l'altro, producono violazioni notevoli e sistematiche della linearità dei rapporti fra cause ed effetti e, più in generale, richiedono strumenti di studio e di intervento opportuni e specifici, in grado appunto di trascendere l'approccio riduzionista tradizionale. Per poter comprendere e descrivere un sistema complesso si devono quindi utilizzare approcci in grado di analizzare la rete di interazioni che stanno alla base del sistema stesso.

Al fine di rendere più esplicito quanto sin qui riportato è opportuno fare alcuni esempi classici di complessità che si possono incontrare nella pratica clinica:

- donna di 68 anni, obesa con BPCO con com-

ponente restrittiva-ostruttiva, diabetica si presenta con NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*). Viene sottoposta ad angioplastica coronarica e impianto di stent. Va incontro a insufficienza renale acuta da nefropatia da contrasto complicata da edema polmonare che necessita di ventilazione meccanica. La paziente va quindi incontro a polmonite a focolai multipli. Per il quadro di BPCO e l'obesità, lo svezzamento respiratorio è molto lungo e richiede tracheostomia. Questo esempio illustra il cosiddetto "effetto domino" della complessità; l'equilibrio che le patologie coesistenti nello stesso individuo hanno in un quadro di stabilità precipita quando vi è un evento scatenante e ciascuna patologia per proprio conto partecipa all'aggravamento;

- uomo di 73 anni con recente episodio di emorragia cerebrale (circa 10 mesi) con pregresso CABG (*coronary artery bypass graft*) viene sottoposto ad angioplastica femorale che si complica con anemizzazione e infarto NSTEMI. Il recente episodio di emorragia cerebrale pone il problema della doppia anti-aggregazione con acido acetilsalicilico e clopidogrel, nel caso si decida di procedere a ventricolocoronarografia ed eventuale angioplastica. La strategia è quella della stabilizzazione medica (previa terapia trasfusionale). Successivamente consulto multidisciplinare (cardiologo-neurologo ed esperto di trombosi) per la stima del rischio emorragico-trombotico e la decisione della strategia terapeutica successiva (angioplastica *vs* terapia medica). Il paziente deve essere coinvolto nella strategia. Le comorbilità influenzano la strategia terapeutica;
- uomo di 85 anni con insufficienza renale cronica e mielofibrosi cronica presenta episodio gastroenterico che si complica con insufficienza renale acuta (che richiede trattamento dialitico

temporaneo) ed episodio di broncopolmonite intercorrente. Durante la degenza presenta ricorrenti episodi di delirio. Intercorrenti episodi di fibrillazione atriale parossistica (FAP). La gestione di questo paziente richiede grande attenzione nella scelta farmacologica (evitare le benzodiazepine per il quadro di insufficienza renale e per l'età, dosaggio e scelta di antibiotici per IRC, scegliere accuratamente la terapia anti-trombotica e adeguarne il dosaggio per l'insufficienza renale), nella terapia fluidica (per la reintegrazione, tenendo conto dell'insufficienza renale e del fatto che, essendo delirante, l'assunzione per os è aleatoria), nella terapia nutrizionale (necessaria per l'episodio infettivo e molto difficile per gli episodi deliranti). Importante la prevenzione (*in primis* della trombosi venosa profonda). Per quanto riguarda la terapia per la FAP, gli score esistenti CHAD-VASC possono essere solo un elemento di riferimento: la coesistenza della mielofibrosi e soprattutto la compliance del paziente devono essere prese in considerazione prima di scegliere (come da Linee guida) warfarin.

### La medicina personalizzata e l'approccio di sistema

L'approccio sistematico alla complessità non vuole dire mera comprensione olistica dell'individuo malato.

Non potendo prescindere dalla realtà sanitaria ed economica in cui ci troviamo, questo approccio si propone di individuare fra tutti i determinanti e le loro connessioni quelli che hanno un ruolo chiave nell'influenzare lo stato di salute dell'individuo, sia nell'immediato sia nel futuro, in modo da identificare le priorità e pianificare una strategia terapeutica e assistenziale unitaria.

Con l'evoluzione del progresso tecnologico e co-

noscitivo, aumentando il gap tra conoscenze scientifiche e la loro applicabilità al letto del malato complesso, sempre più spesso il personale sanitario si trova ad agire in situazioni d'incertezza, senza il supporto di Linee guida o raccomandazioni *ad hoc* e senza il sostegno dell'organizzazione sanitaria. La sfida e il compito di cui si fa carico l'approccio di sistema alla medicina prevede quindi sia l'acquisizione delle conoscenze che permettono di gestire l'attuale incertezza di fronte al malato complesso, sia il passaggio da una medicina impersonale, incentrata sulla cura della singola malattia, a una medicina che identifica nel malato l'obiettivo prioritario.

Utilizzando gli strumenti forniti dalla *Systems Medicine* che permettono di affrontare la comprensione e l'analisi integrata delle informazioni e delle interazioni dinamiche derivanti sia dai sistemi biologici sia dai determinanti non malattia-specifici, questo nuovo approccio della medicina può ambire ad acquisire tutte le informazioni di tipo diagnostico, prognostico e terapeutico utili per definire percorsi di cura individualizzati (medicina personalizzata), in grado di garantire la presa in carico del malato a lungo termine.

William Osler affermò che “è più importante conoscere il tipo di persona che ha una malattia piuttosto che il tipo di malattia che ha una persona”. All'interno di questa breve frase c'è il pieno concetto della medicina personalizzata.

Le malattie-ontologie rappresentano quindi una modalità semplice adatta a impostare elementarmente la prassi clinica, ma certamente non sono rappresentative della realtà delle condizioni di una singola persona. Vi sono elementi che oggi ci fanno capire quanto una tassonomia spinta in senso ontologico ci allontani dalla realtà della singola persona ammalata con la sua complessità.

L'approccio che è necessario – e a questo punto inevitabile – seguire nello studio della complessità

è l'approccio di sistema, perché la sola analisi delle singole componenti tende a costruire una serie di verità che non necessariamente rimangono tali quando i vari elementi vengono considerati nel loro insieme.

Nella pratica medica il termine complessità si traduce nell'individuazione delle strategie diagnostico-terapeutiche e nell'organizzazione dei percorsi sanitari. Per esempio, i fattori clinicamente rilevanti per una condizione cardiaca acuta sono decine. Tuttavia, questa “scomposizione” non dà risultati efficaci per la decisione clinica.

Eppure, se si è pronti ad abbandonare questo approccio “riduzionista”, allora è possibile costruire strumenti molto affidabili intorno a un piccolo numero di variabili predittive.

È evidente che, da un lato, lo *status* di work-in-progress scientifico delle cosiddette piattaforme di sistema e, dall'altro, l'imaturità dei sistemi amministrativi rendono questo approccio un'area ancora di interesse speculativo/scientifico, ma sicuramente agganciata a un'ipotesi di fattibilità nel medio-lungo termine.

Possiamo affermare che siamo all'inizio di una nuova era sul come intendere la medicina e come comprenderne la complessità; un'era in cui, a partire dagli studi clinici controllati, si dovranno affrontare in modo strutturato tutti questi aspetti per scrivere una nuova medicina basata su sistemi integrati e personalizzati, a partire dalle seguenti finalità:

- ottenere le reali condizioni di salute dall'insieme dei fattori genetici, psicologici, ambientali;
- mirare il trattamento tenendo presenti tutti quei fattori modificabili che contribuiscono alle condizioni di salute e che impediscono al paziente il raggiungimento dei goal terapeutici;
- tenere presente che gli esiti clinici rilevanti sono quelli determinati dalle preferenze individuate dai pazienti;

- focalizzare il processo decisionale clinico principalmente sulle priorità e preferenze dei singoli pazienti;
- considerare la sopravvivenza dei pazienti e la loro qualità di vita come l'obiettivo prioritario da raggiungere.

La strada da percorrere, in quella che è la nuova frontiera della medicina della complessità, è senza dubbio ancora molto lunga, basti pensare che a livello genetico due soggetti che definiamo "normali" differiscono per un singolo nucleotide ogni mille-duemila nella sequenza del loro DNA. Sapendo che il numero di nucleotidi del genoma umano è di circa tre miliardi, da ciò si evince aritmeticamente come due soggetti differiscano tra loro per almeno uno-due milioni di basi.

L'obiettivo di analisi efficace ed efficiente del paziente complesso non può prescindere da una riorganizzazione della realtà sanitaria. Questa, essendo ancora incentrata sul ricovero ospedaliero, volto alla cura della singola malattia acuta, e su indicatori di costo basati sul sistema dei DRG, non è in grado al momento di fornire gli strumenti per monitorare, oltre all'impatto clinico della complessità, quello economico, soprattutto in un momento in cui le risorse erogabili in campo sanitario sono limitate. I costi richiesti per la gestione di un malato complesso sono superiori alla somma delle spese per singola patologia. Inoltre, dal punto di vista della programmazione sanitaria, un'adeguata valutazione della complessità e il mancato coordinamento tra le varie specialità possono portare a ritardi diagnostico-terapeutici, riammissioni improprie in ospedale, frammentazioni e duplicazioni terapeutiche con allocazione delle risorse inappropriata. L'approccio di sistema, una volta raggiunta la comprensione del malato complesso, deve proporsi anche di elaborare una proposta di ri-organizzazione e ri-pianificazione dell'assistenza sanitaria che sia in grado di gestire quadri clinici

di elevata complessità. Diviene, infatti, prioritario, una volta identificati i determinanti della complessità, proporre nuove strategie di ricerca traslazionale, che includano esplicitamente i quadri di alta complessità clinica. È necessario definire e attuare percorsi diagnostici e assistenziali che possano permettere una gestione coordinata, multi-professionale e a lungo termine del paziente complesso tali da garantire:

- una continuità assistenziale ospedale-territorio, in modo che il territorio possa farsi carico dell'accoglienza del paziente dopo un'ospedalizzazione e delle strategie di prevenzione secondaria;
- l'integrazione degli interventi sociosanitari. L'elaborazione e l'attuazione di un progetto così definito comporta un impiego iniziale di risorse economiche, necessarie per la formazione specifica del personale sanitario e per l'organizzazione di strutture dedicate.

L'esigenza di un sistema sanitario socioeconomico sostenibile, dettato dalle sempre più pressanti esigenze di controllo della spesa sanitaria a livello europeo, fa sì che la sensibilità di una medicina personalizzata e scevra da sprechi si stia sempre più facendo strada a livello istituzionale. Già negli ultimi 6 anni la Commissione Europea ha stanziato su questi temi di ricerca ben 180 milioni di euro. Inoltre, la *Joint Technology Initiative (JTI) Innovative Medicines Initiative (IMI)* sta investendo pesantemente in progetti di ricerca chiaramente improntati a un approccio "*Systems medicine-oriented*". Gli investimenti in ricerca e innovazione in questo ambito saranno ancora maggiori nel prossimo programma quadro Horizon 2020, che globalmente avrà a disposizione 80 miliardi di euro, 30 in più del precedente.

L'innovazione sulla complessità in medicina e quindi verso l'approccio integrato della *Systems Medicine* avrà ampi spazi di opportunità di finan-

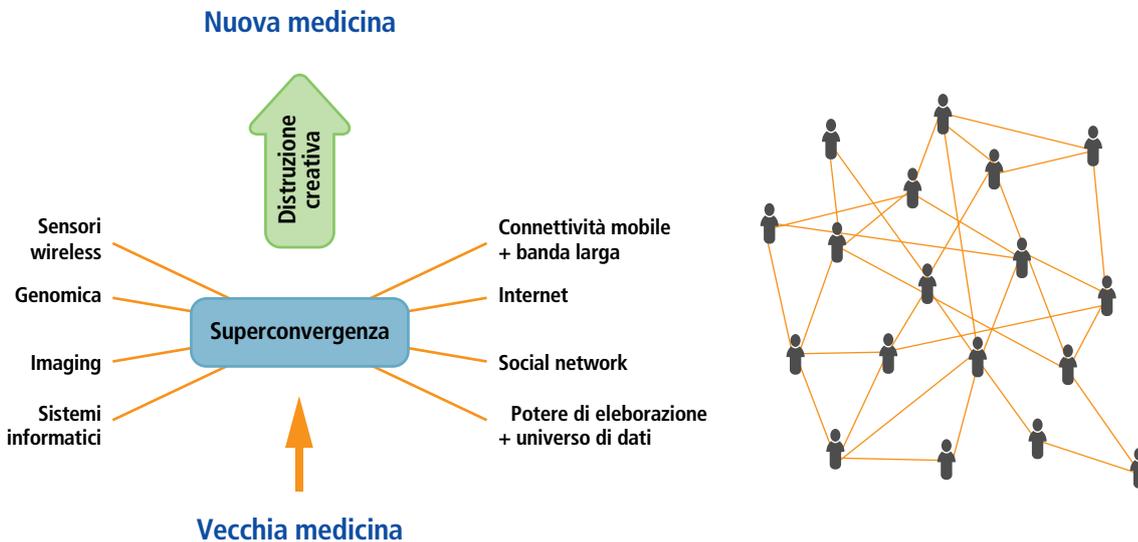


Figura 1.2 Dall'approccio riduzionista verso la medicina della complessità.

ziamento a partire dalle sue tematiche di sviluppo principali quali:

- l'ICT/*Integrated Care*;
- la bioinformatica;
- la *network analysis*;
- i modelli matematici;
- l'analisi dimensionale cellulare e molecolare globale;
- la raccolta di dati clinici ed epidemiologici;
- l'identificazione di nuove piattaforme cliniche e le biobanche a queste associate;
- i *clinical trials* orientati alla complessità.

Un processo di ricerca scientifica che tenga conto della complessità biomedica nella sua interezza attraverso un approccio di sistema potrà senza dubbio operare per ottimizzare tanto il processo di gestione medica del paziente e della sua complessità intra-specifica, quanto il processo di gestione economica dei malati complessi.

Il percorso dell'approccio alla complessità in medicina mediante la *Systems Medicine* è un percorso ormai irreversibile ed è un processo che si potrebbe

riassumere attraverso una definizione di Eric Topol, professore di *Innovative Medicine* allo *Scripps Research Institute* e autore di "*The Creative Destruction of Medicine*". La rivoluzione digitale sta trasformando radicalmente il modo di praticare la medicina, che in un prossimo futuro potrà essere letteralmente reinventata e adattata alle esigenze del singolo individuo, attraverso la convergenza e l'integrazione delle informazioni. La genomica potrà anche fornire informazioni sul perché, per esempio, alcune molecole/terapie vengono o meno attivate a seconda dell'individuo in cui vengono somministrate, e quindi sulla loro efficacia come anche sui loro effetti collaterali, o sulla probabilità di interferenze con altri farmaci, problemi centrali nell'ottimizzare inevitabili politerapie in pazienti con multimorbilità (Figura 1.2).

In questo modo l'analisi della complessità in medicina potrà in futuro consentire di rendere riproducibile e programmabile quanto oggi rilevato clinicamente, offrendo la possibilità di individuare i trattamenti più specificamente appropriati per ciascun

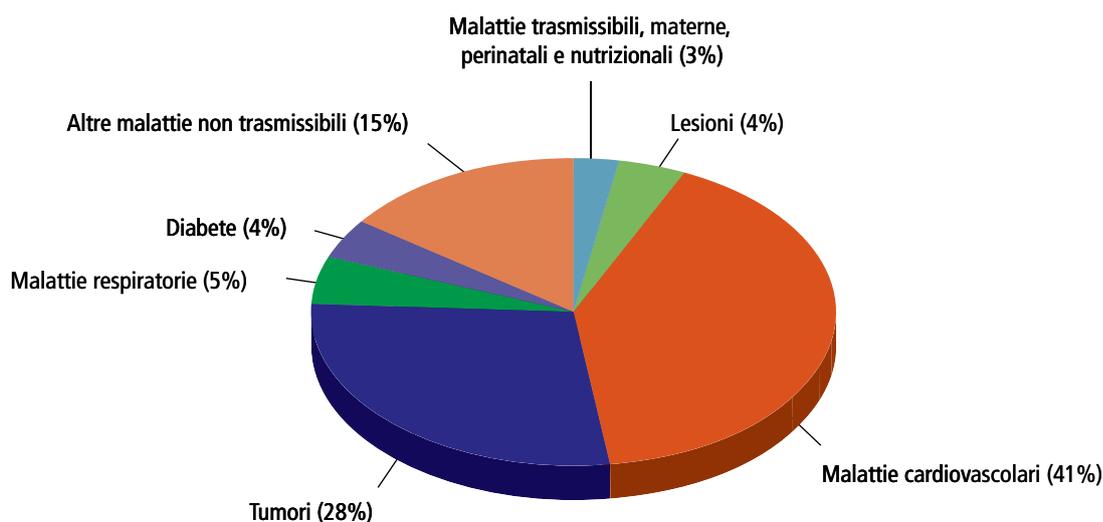
paziente, nell'ottica della medicina personalizzata. Per questo motivo, l'intervento istituzionale socio-economico di individuazione delle aree di ricerca prioritarie per questo processo assume un'importanza centrale per lavorare a ottimizzare la costruzione di "modelli della complessità" e per procedere alla formazione specifica della classe sanitaria e dei ricercatori. Questi due ultimi aspetti

sono la vera sfida per cui trovare risposte adeguate, finalizzate all'individuazione, comprensione e diffusione dei concetti e delle logiche operative connessi con la complessità, per consolidare nella pratica clinica e nel ruolo e competenza dei medici e delle altre figure sanitarie la capacità di affrontare con successo i crescenti problemi della complessità in medicina.

## 2. Epidemiologia delle patologie croniche e della loro combinazione. Dalle ontologie classiche alla ri-fenotipizzazione centrata sul concetto di complessità

Le malattie croniche rappresentano il principale problema di salute pubblica nei Paesi occidentali, oltre a minarne a fondo la sostenibilità dei sistemi sanitari. Le statistiche di mortalità proporzionale offrono un chiaro quadro epidemiologico, evidenziando come le patologie croniche – o nella nuova accezione di malattie non trasmissibili (*noncommunicable diseases*, NCD) – siano responsabili del 92% di tutte le morti nel nostro Paese, con una maggiore rilevanza delle patologie cardiovascolari (41%) e dei tumori (28%) [Figura 2.1] (WHO,

2011). L'impatto di queste patologie sulle risorse sanitarie di un Paese e sui costi associati è tuttavia meglio rappresentato dai dati di prevalenza, particolarmente se riferiti alla popolazione anziana: questi evidenziano come il 57% degli anziani soffra di artrite, il 55% di ipertensione, il 38% abbia problemi respiratori, il 17% sia affetto da diabete, il 17% da cancro, il 16% da osteoporosi. I rapidi miglioramenti nella capacità di cura delle patologie croniche, associata alla variazione di alcune condizioni sociali e demografiche quali il



**Figura 2.1** Distribuzione delle principali cause di morte in base alla mortalità proporzionale (Italia 2011). Il totale delle malattie non trasmissibili rappresenta il 92% di tutte le morti.

rapido invecchiamento della popolazione, fanno sì che con sempre maggiore frequenza più patologie croniche siano diagnosticate nello stesso individuo inducendo un quadro di multimorbilità.

### Comorbilità e multimorbilità

Il termine comorbilità è stato introdotto nel 1970 e si riferisce alla presenza simultanea di una malattia aggiuntiva oltre a quella “indice”. Questa definizione comporta l’orientamento dell’interesse principale verso una condizione morbosa indice e verso i possibili effetti di altri disturbi sulla prognosi del disturbo indice. Con il termine multimorbilità, invece, ci si riferisce alla coesistenza di vari disturbi nello stesso individuo; l’interesse si sposta pertanto da una data condizione patologica indice al soggetto che soffre di patologie multiple (*patient centered*).

Il problema della comorbilità e della multimorbilità è diventato particolarmente rilevante a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. Secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l’aspettativa di vita globalmente è di 70 anni, andando da 60 anni nei Paesi a basso reddito a 80 anni nei Paesi ad alto reddito (WHO, 2013). In Italia l’aspettativa di vita è di 84 anni per le donne e 79 anni per gli uomini (WHO, 2012). L’invecchiamento della popolazione è una tendenza globale. L’aspettativa di vita media in Europa è una delle più alte al mondo e continua ad aumentare. Nel 2000 era di 74,7 anni per gli uomini e 81,1 anni per le donne; nel 2050, secondo lo scenario base di Eurostat, sarà di 79,7 e 85,1 anni, rispettivamente. La quota del totale della popolazione europea di età superiore a 65 è destinata ad aumentare dal 16,1% del 2000 al 22% entro il 2025 e al 27,5% entro il 2050; la quota di popolazione di età superiore a 80 anni (3,6% nel 2000) è stimata dover raggiungere il 6% entro il 2025 e

il 10% entro il 2050. La maggiore longevità che caratterizza le società occidentali è un grande risultato, ma rappresenta anche una sfida formidabile che metterà alla prova la sostenibilità dei Sistemi Sanitari Nazionali alle prese con un incredibile aumento dei costi e delle risorse da impiegare per gli anziani e le loro famiglie.

In particolare, la variazione demografica appena illustrata determina una grande variazione del quadro epidemiologico, con un netto aumento della prevalenza delle malattie croniche e della disabilità. Le malattie croniche non trasmissibili, principalmente malattie cardiovascolari, diabete, cancro e malattie respiratorie croniche, hanno rappresentato il 63% dei 57 milioni di morti globali del 2008 (WHO, 2010).

### L’approccio epidemiologico ai fenotipi complessi

L’approccio epidemiologico classico alle malattie prevede la definizione di tre concetti base: tempo, spazio e persona. La caratterizzazione della distribuzione della malattia nel tempo e nello spazio offre informazioni critiche per la conoscenza della patologia. L’evoluzione nel tempo indica l’evoluzione della malattia, indicando per esempio l’efficacia o inefficacia delle terapie o delle strategie di prevenzione, oltre a fornire indicazioni sui principali fattori di rischio. Similarmente lo studio della distribuzione geografica offre indicazioni indispensabili sulla natura del rapporto ambiente malattie, oltre a permettere la pianificazione degli interventi sanitari a livello locale. Lo studio della persona è comunque il punto chiave dell’approccio epidemiologico, perché la definizione degli elementi caratterizzanti la patologia, quali l’eziologia, la storia naturale, l’efficacia delle terapie e della prevenzione, offre informazioni indispensabili per guidarne lo studio e il controllo. Natural-

mente il dato principale fornito dall'epidemiologia consiste nei dati di frequenza della patologia in termini d'incidenza e di prevalenza e – in caso di malattia a possibile esito letale – anche la mortalità e la sopravvivenza.

I dati di occorrenza delle malattie sono normalmente espressi come tassi, riferiti a una popolazione di dimensioni note. Per esempio, le patologie croniche più conosciute sono espresse come numero di casi per 100.000 individui a rischio.

Uno dei passaggi chiave per la stima dei tassi d'incidenza, prevalenza e mortalità è la consistenza dei criteri diagnostici e l'assenza di bias nell'identificazione dei casi di malattia. Nel caso dei fenotipi complessi, in cui più patologie croniche sono presenti allo stesso tempo, la medicina sta faticosamente identificando nuovi criteri diagnostici, che permettano di classificare in modo univoco questi quadri patologici come entità a sé e disegnare protocolli di trattamento specifici. Questo passaggio è un punto chiave per permettere l'avvio di una nuova epidemiologia che, superando i fenotipi classici, identifichi quadri patologici complessi, con una propria identità diagnostica, una propria eziologia e strategia preventiva, con indicazioni terapeutiche non necessariamente risultanti dalla somma dei trattamenti delle patologie che li compongono. L'esistenza di un profilo epidemiologico indipendente è sicuramente uno dei criteri per distinguere il concetto di nuovo fenotipo clinico da quello di comorbilità, in cui il paziente è unicamente caratterizzato dalla co-esistenza di più malattie croniche, con un interesse della ricerca prevalentemente incentrato sulla scelta delle priorità terapeutiche.

La mancanza di criteri diagnostici consistenti e univoci che permettano l'identificazione e la codifica dei nuovi quadri patologici è a oggi il principale fattore limitante, che non consente una seria ricerca epidemiologica sui fenotipi complessi.

## Quantificazione della multimorbilità e delle patologie che la determinano

La multimorbilità è presente in un terzo della popolazione adulta e la sua prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo una prevalenza del 60% tra gli individui di età compresa tra 55 e 74 anni. Inoltre, il trend di prevalenza di questa condizione è in crescita ed è stata chiaramente dimostrata la tendenza di alcune patologie a formare "clusters". Generalmente, la presenza di malattie croniche in indagini di popolazione è misurata da *self-report* concernenti la presenza o assenza di una specifica malattia e la comorbilità è definita come il numero di malattie croniche riportate. Utilizzando questa definizione, la comorbilità è fortemente associata con tutti i tipi di effetti sulla salute, per esempio le limitazioni di mobilità, la salute percepita, l'uso di strutture sanitarie e la mortalità. Inoltre, l'effetto combinato di più malattie croniche sui principali outcome epidemiologici può essere diverso da quanto previsto sulla base della somma degli effetti delle singole malattie.

L'eterogeneità delle statistiche riportate dalla letteratura in merito alla prevalenza della multimorbilità è probabilmente dovuta alle differenze nei disegni di studio e alle condizioni patologiche considerate. Per esempio, la comorbilità con disturbi della sfera psichica è spesso non indagata, anche se si ritrova frequentemente in associazione con la morbilità somatica.

Kriegsman et al. (2004) hanno analizzato i dati di 2497 soggetti tra 55 e 85 anni partecipanti al *Longitudinal Aging Study Amsterdam* al fine di determinare l'influenza delle patologie croniche sulle performance fisiche. Il declino di efficienza risultava associato con il numero di patologie croniche, con una probabilità di declino fisico rispetto ai controlli sani aumentata di 1,58 volte nei soggetti affetti da una sola condizione patologica (*odds ratio*

aggiustato) e fino a 4,05 volte per quelli affetti da tre o più condizioni patologiche. La maggiore influenza sul declino fisico risultava essere data da malattie polmonari croniche non specifiche e neoplasie maligne; un effetto esacerbante era anche dato dall'artrite in soggetti con diabete o neoplasie maligne e dall'ictus in soggetti con malattie polmonari non specifiche o neoplasie maligne; un effetto più debole di quanto atteso è stato osservato per il diabete in soggetti con ictus, neoplasie maligne, cardiopatie o aterosclerosi periferica.

In una revisione sistematica della letteratura, Marengoni et al. (2011) hanno riassunto l'evidenza scientifica accumulata dal 1990 al 2010 riguardo l'occorrenza, le cause e le conseguenze della multimorbilità nelle persone anziane. La prevalenza di multimorbilità (definita come la presenza di 2 o più malattie concomitanti) variava ampiamente tra gli studi, andando dal 20-30% negli studi sull'intera popolazione al 55-98% nel sottogruppo che comprendeva solo i pazienti anziani.

Van den Bussche et al. (2011) hanno analizzato i dati ricavati dalle assicurazioni in una popolazione di 123.224 soggetti di età  $\geq 65$  anni, rilevando come il 62,1% del campione presentasse multimorbilità, cioè presenza di 3 o più condizioni patologiche croniche preselezionate da una lista di 46. La mediana delle condizioni patologiche croniche tra i soggetti con multimorbilità era di 5, senza quasi differenze legate al genere e con solo piccole differenze legate all'età. Il rischio di multimorbilità risultava il più alto per l'insufficienza renale con un rischio relativo (RR) di 25,5 e per l'obesità con un RR di 20,3.

In uno studio trasversale su una popolazione di 198.670 soggetti di età maggiore ai 14 anni García-Olmos et al. (2012) hanno rilevato che circa il 42% dei soggetti che si rivolgevano al medico di famiglia aveva almeno una malattia cronica e di questi quasi un quarto ne presentava due o

più. Sono stati quindi identificati quattro pattern di prevalenza in base alla tendenza delle diverse patologie a comparire in un quadro di comorbilità: un gruppo di patologie con alta probabilità di comorbilità (comprendente malattie cerebrovascolari, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco congestizio), un gruppo di patologie con bassa comorbilità (comprendente ansia e depressione, patologie tiroidee, asma, schizofrenia e psicosi affettive), due gruppi a comorbilità intermedia [comprendenti ipertensione, disturbi del metabolismo lipidico, diabete tipo 2 e aritmie cardiache il primo gruppo, e obesità, osteoporosi, perdita dell'udito, neoplasie maligne, artropatie degenerative, ipertrofia prostatica benigna, enfisema, bronchite cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), aterosclerosi generalizzata, glaucoma, malattie renali croniche, demenza e deliri, ulcere cutanee, valvulopatie, morbo di Parkinson il secondo gruppo]. Schnell et al. (2012), in uno studio multicentrico su 14.828 soggetti di età maggiore ai 45 anni, comprendenti 995 soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, hanno rilevato che il 96,4% dei pazienti aveva almeno una comorbilità, il 51,8% assumeva più di 4 farmaci (polifarmacoterapia); la distribuzione dei fenotipi classici nei quadri di multimorbilità risultava la seguente: 60,4% ipertensione, 54,6% artrite, 47,6% ipercolesterolemia, 20,6% depressione, 16,9% osteoporosi, 16,3% diabete, 12,7% malattia coronarica, 12,1% scompenso cardiaco congestizio, 16,5% cancro, 8,9% ictus, 8,6% ansia.

Marengoni et al. (2013) hanno valutato e confrontato modelli di malattie identificate con l'analisi dei cluster su 19 patologie croniche con prevalenza  $> 5\%$  in due campioni di soggetti di età  $> 65$  anni ospedalizzati in diverse Regioni d'Italia nel corso del 2008 e del 2010 (1411 soggetti nel primo studio e 1380 soggetti nel secondo), individuando

8 gruppi simili di patologie in entrambe le valutazioni. Molte malattie sono state inserite in gruppi simili in entrambe le ondate, come neoplasie maligne, cirrosi epatica; anemia, malattie gastriche e intestinali; diabete e malattia coronarica; BPCO e ipertrofia prostatica. Questi risultati rafforzano l'idea che vi sia un'associazione non casuale tra le patologie più comuni nella popolazione anziana. Schäfer et al. (2010), tramite l'analisi fattoriale in una popolazione di 63.104 maschi e 86.176 femmine di età superiore a 65 anni, basandosi su 46 gruppi di diagnosi che incorporano tutte le diagnosi ICD-10 di malattie croniche con una prevalenza  $\geq 1\%$ , hanno identificato 3 "pattern" ("schemi" in italiano) di multimorbilità (cioè malattie croniche che si presentano nello stesso paziente in modo non causale):

- cardiovascolare/metabolico (prevalenza: femmine 30%; maschi 39);
- ansia/depressione/disturbi somatici e dolore (prevalenza: femmine 34%; maschi: 22%);
- neuropsichiatrico (prevalenza femmine 6%; maschi 0,8%). Questi pattern risultavano età-dipendenti e sovrapposti in una consistente parte della popolazione.

### Dalla multimorbilità alla polifarmacoterapia

La polifarmacoterapia, definita come uso contemporaneo di 5 o più farmaci indipendentemente dal fatto che essi siano necessari o meno, è fortemente legata alla multimorbilità.

Nobili et al. (2011), utilizzando l'analisi dei cluster, hanno analizzato l'associazione tra la co-occorrenza di specifiche malattie e la polifarmacoterapia in una popolazione di pazienti di età  $\geq 65$  anni ospedalizzati in varie Regioni d'Italia, rilevando una forte associazione tra la presenza di polifarmacoterapia e cluster di patologie quali: diabete, cardiopatia coronarica e malattia cere-

brovascolare [*odds ratio* (OR) 9,8; intervallo di confidenza (IC) 95% 1,3-72,2]; diabete e cardiopatia coronarica (OR 5,8; IC 95% 2,6-13,2); scompenso cardiaco e fibrillazione atriale (OR 5,5; IC 95% 2,0-14,9); disfunzione tiroidea e fibrillazione atriale (OR 5,5; IC 95% 1,8-14,1).

Le Linee guida cliniche attualmente utilizzate nella maggior parte dei casi forniscono indicazioni relative al trattamento di una sola patologia, per cui l'adesione alle Linee guida nel trattamento dei pazienti affetti da patologie multiple può facilmente portare a un intenso sovraccarico terapeutico, aumentando considerevolmente la probabilità di avere effetti avversi da farmaci. Per esempio, van Weel e Schellevis (2006) riportano un comune quadro clinico, dimostrando come un trattamento basato sulle Linee guida di ogni singola condizione patologica non sempre sia adeguato per il trattamento del paziente ... *nella malattia polmonare cronica ostruttiva, il trattamento allo stato attuale prevede la somministrazione di corticosteroidi per via orale, ma se il paziente ha anche il diabete mellito i corticosteroidi non sono la cosa migliore per lui. La promozione dell'attività fisica, che potrebbe essere utile per la malattia polmonare cronica ostruttiva, non può essere possibile se vi è una grave osteoartrite all'anca.*

Uno dei principali problemi indotti dalla difficoltà di definire e caratterizzare gli stati complessi di multimorbilità è il progressivo restringimento delle popolazioni arruolate negli studi clinici. Vista la costante presenza di multimorbilità nei pazienti anziani è sembrato naturale escludere questa parte della popolazione dai *clinical trials*, anche se proprio gli over 65 sono i principali consumatori di farmaci. Già all'inizio degli anni Novanta si affermava come lo sviluppo di Linee guida che promuovano una gestione proattiva della malattia e tengano in giusta considerazione situazioni comuni della *real life* quali la multimorbilità e il di-

saggio psicologico del paziente possa unicamente derivare da studi clinici randomizzati che includano pazienti anziani e complessi.

Boyd et al. (2012) hanno condotto un'indagine di letteratura di studi clinici da 11 revisioni Cochrane riguardanti 4 malattie croniche (diabete, insufficienza cardiaca, BPCO, ictus), includendo 161 studi clinici. La proporzione di esclusione per le comorbidità raggiungeva il 42% per gli studi sull'insufficienza cardiaca, il 55% per gli studi sulla BPCO, il 44% per gli studi sul diabete e il 39% per gli studi sull'ictus. Il 21% di tutti questi studi escludeva gli anziani (> 65, 75 o 80 anni), come anche gravi patologie concomitanti erano un motivo di esclusione frequente (19% studi sull'insufficienza cardiaca, 33% studi sulla BPCO, 23% studi sul diabete e 36% studi sull'ictus); inoltre, solo il 3,1% degli studi (5/161) considerava la presenza di comorbidità come modificatore di effetto e solo uno studio prendeva in considerazione l'eterogeneità dell'effetto del trattamento dovuta a differenti condizioni di rischio di partenza e nessuno studio prendeva in considerazione gli effetti dei rischi competitivi.

Fortin et al. (2011) hanno valutato la qualità di un totale di 16 Linee guida cliniche canadesi dal 2004 al 2009 riguardanti 16 condizioni mediche scelte a seconda di prevalenza, complessità del trattamento e pertinenza per la medicina di base e cioè: dislipidemia, alterata funzionalità renale cronica, insufficienza cardiaca, terapia anticoagulante, obesità, fibrillazione atriale, arteropatia periferica, BPCO, osteoporosi, artrite reumatoide, diabete mellito, asma, demenza, glaucoma, ansia, ipertensione. La qualità delle Linee guida era generalmente buona, tuttavia la loro capacità di indicare un trattamento appropriato per i pazienti con due o più condizioni patologiche croniche risultava limitata; infatti, mentre 15 Linee guida su 16 includevano specifiche raccomandazioni

per i pazienti con una condizione patologica concomitante, solo 3 Linee guida su 16 includevano specifiche raccomandazioni per i pazienti con due condizioni comorbili e solo 1 su 16 per i pazienti con più di due patologie associate. Anche la maggior parte dei programmi europei di gestione delle patologie croniche (*Diseases Management Programmes*) non ha ancora una solida risposta al problema della comorbidità.

Gli effetti generati dall'interazione fra malattie e la loro gestione richiedono una presa in carico individualizzata del paziente complesso, senza fare affidamento sulla semplice applicazione delle Linee guida riferite a ognuna delle patologie da cui è affetto il paziente. Si rende pertanto necessario incorporare nelle indicazioni di trattamento informazioni specifiche circa la multimorbidità e le interazioni tra le patologie; ciò consentirà una migliore diagnosi, prevenzione, terapia e avrà come risultato finale il miglioramento della qualità di vita del paziente.

### **Impatto della multimorbidità sui Sistemi Sanitari Nazionali**

La multimorbidità è associata in modo significativo a incrementi della mortalità e della disabilità, al declino dello stato funzionale e a una più bassa qualità di vita. Non è quindi sorprendente che questi quadri di complessità clinica provochino un deciso aumento del carico assistenziale, un maggiore utilizzo dei servizi sanitari (numero di visite mediche, numero di ricoveri ospedalieri e loro durata) e in conclusione determinino un incremento della spesa sanitaria.

La misura della multimorbidità è perciò essenziale nelle valutazioni di economia sanitaria, dal momento che la presenza di patologie coesistenti è accompagnata da aumento dei costi dovuto al consumo di risorse sanitarie.

Van den Bussche et al. (2011) hanno analizzato l'utilizzo delle cure mediche ambulatoriali in una popolazione di 123.224 pazienti di età  $\geq 65$  anni in relazione alla presenza di malattie croniche e multimorbilità in Germania. I pazienti con multimorbilità avevano contatti più che doppi su base annua con i medici rispetto a quelli affetti da un'unica patologia (36 *vs* 16); questi contatti erano associati con visite a 5,7 diversi medici all'anno in caso di multimorbilità, mentre in pazienti con patologie singole questo numero si fermava a 3,5. In uno studio prospettico, Sona et al. (2011) hanno raccolto dati su 1632 soggetti di età  $> 65$  anni che si erano rivolti consecutivamente al Pronto Soccorso in un mese, rilevando come gli accessi caratterizzati da elevata multimorbilità e presenza di disturbi cronici multiorgano fossero i maggiori determinanti dei ricoveri ospedalieri multipli [il numero di farmaci prescritti presentava un OR per un'ospedalizzazione ripetuta di 1,13 ( $p < 0,001$ )]. Anche il benessere psicologico percepito, insieme alla presenza di condizioni patologiche croniche, costituisce un predittore di uso dei servizi sanitari.

In uno studio osservazionale di tipo retrospettivo su 86.100 pazienti di un database di medicina di base nel Regno Unito, Brilleman et al. (2013) hanno rilevato tre categorie di multimorbilità: una che aumentava i costi dell'assistenza sanitaria (principalmente combinazione di depressione e malattie fisiche), una che riduceva i costi (sovrapposizione delle terapie) e infine una categoria che riduceva i costi per cause non note (probabilmente a causa di inadeguatezza delle cure).

In uno studio osservazionale su 3309 pazienti di età  $> 50$  anni in un setting di medicina di base in Irlanda, Glynn et al. (2011) hanno rilevato che ciascuna condizione patologica cronica aggiuntiva determinava un aumento statisticamente significativo dei costi totali per l'assistenza sanitaria nei 12 mesi precedenti.

Sono dunque di capitale importanza lo sviluppo e l'applicazione di modelli assistenziali che tengano conto dei costi di gestione dei pazienti con multimorbilità utilizzando vari indicatori efficaci nel predire l'utilizzazione dei servizi sanitari.

Il capitolo relativo al notevole impegno di risorse sanitarie necessarie per garantire il controllo e il trattamento della multimorbilità riveste un ruolo prioritario per i sistemi sanitari occidentali, ponendo la necessità di effettuare analisi economiche specifiche. Per esempio, Smith et al. (2012), in una sintesi qualitativa comprendente 10 studi che hanno esaminato interventi terapeutici per pazienti con multimorbilità, hanno rilevato la sistematica assenza di analisi di tipo socioeconomico. Lo sviluppo di modelli costo-efficacia centrati in modo specifico sul paziente con più patologie consentirà di migliorare la qualità delle cure per ogni singolo soggetto e di renderle quanto più possibile sostenibili per i sistemi sanitari.

### Una nuova epidemiologia per una nuova medicina

Il nuovo quadro prospettato dall'ingresso della complessità nei libri di medicina come unità patologica e come fenotipo clinico specifico richiede un necessario adeguamento delle tecniche di disegno degli studi e più in genere della metodologia epidemiologica tradizionale. A complicare il quadro è il futuro inserimento nei protocolli di trattamento e di diagnosi di parametri di tipo genetico e molecolare, che saranno in grado di caratterizzare il quadro clinico e il trattamento sulla base di parametri non propriamente clinici.

Uno dei primi problemi da affrontare è quello della definizione di multimorbilità, o meglio di complessità (vedi anche, estesamente, il Capitolo 1). Il semplice numero delle patologie presenti sembra un criterio piuttosto grezzo e legato in

maniera aspecifica agli outcome più importanti quali mortalità, sopravvivenza, risposta al trattamento, qualità della vita ecc. Alcuni autori hanno proposto la predefinizione di cluster di malattie, un approccio che sebbene limiti la variabilità data dalle possibili combinazioni di quadri clinici sembra essere un buon punto di partenza per ottenere dati affidabili almeno sull'incidenza di tali condizioni. Sicuramente gli indici di comorbilità utilizzati finora, quali la CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*), l'Indice di Kaplan-Feinstein, l'Indice di Charlson, il *Geriatric Index of Comorbidity* (GIC), hanno limiti applicativi, non sono stati completamente validati e soprattutto hanno validità limitata a specifici subset di pazienti.

L'approccio di "*Systems Medicine*" proposto da Bousquet et al. nel contesto dell'evoluzione di un quadro culturale e tecnologico proprio della "*Systems Biology*" e basato su un approccio *data-driven* ha il vantaggio di identificare in modo inequivocabile un quadro patologico, caratterizzato da sintomi e caratteristiche bio-molecolari unici, che ne permettono la valutazione in termini di occorrenza (e quindi di epidemiologia descrittiva, es. confronti fra Nazioni), ma anche ne permettono lo studio dei fattori di rischio e delle terapie e la valutazione dei fattori prognostici.

Altri aspetti di rilevanza epidemiologica hanno a che fare con gli outcome, che nel caso di pazienti complessi prescindono dall'andamento della singola malattia, laddove l'effetto della multimorbilità non sia fortemente caratterizzato da una patologia singola, più grave delle altre. Il disegno dello studio più adatto a questi quadri è da identificare, anche se in questa prima fase gli approcci di tipo *cross-sectional* prevalgono in mancanza di parametri clinico-epidemiologici stabili nel tempo. Ovviamente il rapporto tra i diversi fattori di rischio che interessano le singole patologie che compongono un quadro complesso è tutto da definire.

Nuove sfide per l'epidemiologia vengono inoltre dall'evoluzione della biologia e della genetica molecolare, che a breve richiederanno l'inserimento di biomarcatori di effetto o di suscettibilità nei protocolli diagnostici e terapeutici, laddove una grande quantità di letteratura ha dimostrato la grande variabilità interindividuale di questi parametri.

La presenza di pazienti simultaneamente affetti da più patologie croniche è un quadro clinico sempre più frequente. L'attenzione per questa condizione è in rapido aumento, in quanto le evidenze disponibili ne evidenziano il ruolo critico nei confronti dei principali outcome sanitari, compreso disabilità e qualità della vita, una delle principali condizioni che aumentano il consumo di farmaci e una delle principali cause di costi e di impiego di risorse sanitarie da parte dei Servizi Sanitari Nazionali.

Il ruolo dell'epidemiologia in questa fase di transizione, in cui anche la definizione stessa di condizione patologica appare incerta, è senz'altro critico soprattutto per il ruolo degli approcci epidemiologici classici nel contesto di approcci di sistemi "integrati" quali quelli propri della *Systems Biology* e della *Systems Medicine* (*P4 medicine*). Gli obiettivi primari da ottenere sono una definizione univoca di patologia(e) complessa(e), che consenta la conduzione di studi di epidemiologia descrittiva per valutare la distribuzione geografica delle patologie complesse e il loro trend temporale. La disponibilità di questi dati forma la base per le altre indicazioni, quali per esempio lo studio dei fattori di rischio, la risposta al trattamento, la prognosi e la mortalità. Inoltre, nuovi disegni di studio dovranno essere sviluppati e validati per affrontare i quadri di complessità caratterizzati da più patologie e da aspetti biologici e genetici sempre più complessi e individualizzati. Un esempio sono i cosiddetti disegni di studio *smart* sviluppati per l'epidemiologia molecolare.

L'approccio clinico al paziente complesso prospettato da questi dati è necessariamente focalizzato sulla multimorbilità e *patient centered*, in cui ciascun paziente è valutato nella sua globalità, compresi gli aspetti psico-sociali e molecolari. La capacità di valutare l'efficacia dei trattamenti in pazienti complessi è ancora nella fase iniziale e alcuni passaggi iniziali sono necessari, quali per esempio:

- la determinazione di pattern di condizioni

morbose coesistenti e la valutazione delle connessioni fisiopatologiche tra i vari disturbi;

- l'inclusione di pazienti con comorbidità negli studi clinici, utilizzando appropriate strategie analitiche per comprenderne la variabilità individuale e l'eterogeneità degli effetti del trattamento;
- l'identificazione di nuovi modelli fenotipici che tengano in considerazione la complessità dei quadri patologici e che vadano al di là della semplice definizione categoriale delle patologie.



### 3. Metodologia di approccio alla complessità

Definizione dello stato dell'arte delle strategie di gestione medica della complessità attraverso l'analisi delle interazioni tra ontologie classiche e loro comorbilità.

#### Complessità e personalizzazione delle cure

L'obiettivo più rilevante del progresso clinico è oggi far comprendere alla cultura medica che ha dominato lo scenario in questi anni che il recente cambiamento delle conoscenze sulla realtà umana rende insostenibile un approccio rigido alle cure. La medicina è una scienza che cambia; qualsiasi difesa di una più o meno rigida staticità non interpreta l'esigenza di essere sempre al servizio dell'uomo, superando le proprie intrinseche ambivalenze.

Non è possibile individuare un fenotipo stabile come oggetto delle cure, ma è necessario adattare ogni intervento clinico alle circostanze del "qui e ora", in un'evoluzione senza fine come conseguenza della ricchezza delle interazioni che si sviluppano nel tempo. La continua evoluzione del fenotipo oggetto di cure apre alla dimensione della complessità. Gli eventi complessi possono essere così riassunti: i sistemi biologici costituiscono una realtà unitaria, che supera la comprensione delle singole parti; la comprensione del sistema prevede la valu-

tazione contemporanea delle sue componenti, senza regole gerarchiche; il sistema non segue comportamenti lineari ed è continuamente perturbato dalla comparsa di nuove situazioni o eventi che sono quindi "emergenti". La semplificazione non appartiene quindi alle modalità corrette per affrontare le tematiche della salute e della malattia; di conseguenza la formazione degli operatori deve incentrarsi sulla complessità come strumento di lettura di ogni situazione clinica (il tutto spesso in controtendenza con le richieste dei pazienti stessi, educati dalla pressione commerciale a richiedere interventi con uno stretto rapporto azione-effetto, peraltro il più delle volte inesistente). "Medicina della complessità" significa affrontare i problemi della persona che presenta molti differenti bisogni sempre caratterizzati da sofferenza, senza la possibilità di costruire gerarchie o rapporti di causa-effetto; "medicina nella complessità" significa curare con determinazione, anche quando sembrerebbe che troppi fattori interagiscono con l'atto stesso e la sua potenziale efficacia.

#### Caratteristiche dell'atto di cura

Nell'impostare un atto di cura si devono tenere in evidenza alcune caratteristiche di fondo, la prima delle quali è la dimensione della speranza.

Un futuro aperto all'evoluzione può essere plasmato attraverso atti diversi, sia da parte dell'individuo stesso, sia da parte di interventi esterni, tra i quali si collocano anche le cure sul piano clinico. La speranza deve quindi ispirare sia l'atto della cura sia la vita di chi riceve le cure. Ciò richiede un'educazione degli operatori e dei cittadini, troppo spesso tendenti a riporre fiducia su un singolo atto, che interferisce con un meccanismo biologico alterato in maniera meccanicistica, e non su interventi plurimi, che nell'insieme concorrono all'evoluzione della storia individuale della persona oggetto di cure. La speranza è quindi il segno non banale di una medicina che ipotizza lo sviluppo continuo della persona, con particolare riferimento al processo d'invecchiamento.

Un'altra problematica è costituita dalla dimensione dell'importanza del fare bene, attraverso atti che s'ispirino alla prassi della medicina basata sulle evidenze e della medicina narrativa. Nel loro insieme questi approcci aprono a una mentalità "estetica" da parte di chi abbia a che fare con i processi di cura, mentalità che induce a guardare il mondo in una prospettiva evolutiva, priva di rigidità, aperta al non prevedibile, in grado di cogliere attraverso tutti i sensi ogni dinamica di qualsiasi dimensione che accompagna la vita dell'individuo.

### La cura nel nostro tempo

Sulla base delle premesse sopra indicate è possibile ipotizzare la costruzione di atti di cura non generici, ma indirizzati al bisogno del singolo, non puntiformi, ma che garantiscono un accompagnamento adeguato al modificarsi delle condizioni vitali, legati al raggiungimento di un risultato e non incentrati in modo autoreferenziale sulle proprie procedure. Tali atti hanno anche la possibilità di essere controllabili sul piano dei costi e del loro rapporto con i benefici. A tal fine è necessario un

profondo cambiamento di prospettiva, in particolare da parte di chi riconosce le potenzialità della medicina e delle sue capacità intrinseche. Si devono correre tutti i rischi che il cambiamento impone, sapendo che la scommessa può essere vinta, con grande vantaggio per la persona sofferente che trova in atti di cura rinnovati una risposta soggettivamente e oggettivamente esaustiva, che si fonda e supera la medicina cosiddetta scientifica, valorizzandone allo stesso tempo l'enorme quantità/qualità di capacità cliniche.

Alcuni temi indicano come per essere realmente innovativi i processi di cura debbano comprendere l'evoluzione avvenuta nella struttura stessa del bisogno e nelle modalità di risposta messe in atto dalla società contemporanea. Di seguito sono indicati alcuni aspetti della condizione attuale che caratterizzano il mondo delle cure e che devono essere tenuti in considerazione:

- il cambiamento continuo dello scenario epidemiologico delle malattie: vedi la retrocessione dell'AIDS e la crescita di altre che parevano scomparse (la tubercolosi). La medicina deve riconoscere la complessità del rapporto tra fattori di rischio e comparsa di una malattia; la prevenzione è invece una scienza ancora immatura, perché fondata culturalmente su modelli che riconoscono un rapporto diretto causa-effetto. Inoltre devono essere considerate le malattie di lunga durata, che cambiano continuamente la propria struttura biologica e clinica, per effetto degli eventi che le hanno accompagnate nel tempo;
- la diagnosi e la prognosi hanno cambiato profondamente la loro metodologia, in conseguenza del successo raggiunto negli ultimi decenni dalle tecnologie d'imaging, biochimiche e genetiche. Il tutto, però, non è stato ancora integrato in un sistema che permetta di comprendere analiticamente i percorsi vitali del

singolo ammalato, in modo da costruire un modello personalizzato di cure;

- la presenza contemporanea di molte malattie, ciascuna delle quali segue percorsi propri nel singolo individuo, induce difficoltà nell'applicazione delle Linee guida costruite su modelli semplici di patologie affrontate singolarmente. La comorbilità porta a una forte differenziazione fenotipica dell'ammalato; non ha quindi successo un intervento mirato a rispondere singolarmente a ognuno dei problemi clinici, perché è l'insieme del sistema in movimento che richiede una risposta;
- “*less is more*”. L'analisi degli atti clinici condotta nel mondo reale ha fatto venire a galla molti dati in contrasto con la diffusa affermazione che tutto va bene perché è “scientifico”. L'etica della frugalità, che valorizza l'impegno del singolo su specifici problemi, supera l'imposizione “*top down*” data a questi problemi. Una medicina che nei prossimi anni sappia risolvere gli interrogativi sopraindicati avrà compiuto un enorme progresso nella capacità di cura. Il pensiero clinico deve risolvere la dialettica tra la complessità da una parte, che impone di considerare tutte le componenti del sistema persona ammalata e rispetta le differenze, i percorsi incerti, le problematiche difformi, e la ricomposizione dall'altra. Chi ritenesse questa logica troppo teorica dimentica la clinica, nella quale sempre ci si muove più o meno coscientemente e razionalmente “mettendo assieme i pezzi”, pur senza imporre un'omogeneità che non esiste in natura.

## Il medico e la complessità

Zakharin (1829-1887), cattedratico, internista, medico alla corte dello Zar e Maestro di Anton Cechov, propugnava il concetto che “pensare da medico” significa individualizzare ogni singolo

caso: non esiste la malattia ma il malato, di cui bisogna conoscere, oltre ai sintomi, la storia, l'ambiente di vita e di lavoro, e di cui bisogna penetrare la sofferenza emotiva, oltre che fisica.

Il medico che si arma nella professione di curiosità e dell'interesse per il prossimo non deve temere la complessità del suo compito, deve amarla. Una complessità da sempre presente nel dolore del suo paziente, ma oggi come mai svelata da mille indicatori, da lenti di ingrandimento sofisticate, incisa da mani robotiche, enumerata e codificata da cartelle digitali. Una complessità velata da un'entropia di informazioni cui al momento nessun altro sistema esperto, se non la mente del medico, dei medici nel lavoro di equipe, può porre ordine. Con nel cuore, comunque, l'obiettivo di “recare sollievo” e di “migliorare qualità e aspettativa di vita” del suo paziente, il medico utilizzerà l'approccio euristico per osservare e intuire il metodo scientifico per formulare l'ipotesi diagnostica e contraddirla senza pregiudizi con l'acquisizione di nuove evidenze, utilizzerà ogni strumento diagnostico vagliandone appropriatezza e accuratezza, senza mai scambiare il mezzo per il fine, peserà il consiglio terapeutico sulla prognosi e anche sull'attenta valutazione dei rischi e benefici del farmaco, del device, dell'opzione chirurgica in quel paziente particolare, di quell'età, con quelle comorbilità, con altri farmaci o disfunzioni d'organo che possono facilitare la comparsa di effetti collaterali, con l'eventuale fragilità emotiva, cognitiva, culturale, di supporto affettivo e familiare che possono compromettere inesorabilmente la compliance a un trattamento perfetto secondo libri di testo e Linee guida.

Il medico non avrà timore di utilizzare le più avanzate tecnologie diagnostiche e terapeutiche, dovrà farlo con misura, semplicemente, senza diventare schiavo del loro responso e della loro seducente evolutività; non avrà paura di consultarsi

con altri colleghi, non eviterà di utilizzare il giudizio e anche il consiglio degli infermieri e dei paramedici, saprà che il quadro completo della malattia e della persona richiede innumerevoli pennellate e che come una cattedrale di Monet cambia con la luce del tempo che passa. Il medico non avrà timore di esercitare la responsabilità ultima di decidere da solo nell'acuzie e nella risoluzione finale di una diagnosi, uscendo quando necessari dal solco disegnato da sinossi accreditate ma lontane dal singolo malato. Il medico si sentirà assetato sempre di nuovo sapere, senza gettare le pepite della sua esperienza. Saprà scendere a patti con il contesto dell'organizzazione sanitaria e imparare a utilizzarla, a farsi promotore di un cambiamento quanto mai oggi necessario, ribadendo serenamente e fermamente che l'organizzazione della salute, però, non può fare a meno di lui, del suo consiglio e della sua azione. Il medico non avrà timore di perdere la sua piena autonomia, sapendo di far parte di un sistema se questo sistema avrà come finalità centrale non solo un processo di cura *patient-centered*, ma anche centrato sull'alleanza tra paziente e terapeuta, che esalti, non mortifichi il lungo e faticoso, quanto gratificante, impegno di apprendimento e di lavoro, che fornisca obblighi di aggiornamento e valutazione della qualità dell'operato, ma che sia anche aperto alla critica costruttiva e alla proposta.

### Necessità di un'accurata percezione della complessità

Dalle considerazioni svolte nel Capitolo 1 discende che un elemento prioritario nella gestione della complessità è costituito dalla sua precisa descrizione e dall'individuazione degli strumenti più idonei per identificarne e stratificarne i determinanti, al fine di poter intervenire efficacemente nei processi che la caratterizzano.

Nella gestione della complessità clinica una delle criticità fondamentali è rappresentata dalla sua definizione. Un primo equivoco da evitare è l'identificazione di "complesso" con "complicato"; nel secondo termine e nel sostantivo "complicanza" è insito, infatti, il concetto di evento avverso, anche se eventualmente prevedibile nel decorso clinico della condizione specifica come evenienza più o meno probabile. Il concetto di "intensità/severità" può costituire un'ulteriore fonte di incertezza e si lega strettamente al livello di assistenza di cui il paziente ha bisogno, a parità di complessità. Poiché esistono reparti di Terapia Sub-Intensiva, di Terapia Intensiva e Rianimazioni a competenza diversa e con specifici livelli organizzativi, sarà fondamentale effettuare un corretto triage in ingresso dei pazienti, che sarà tanto più corretto quanto più il medico avrà una visione chiara delle comorbilità e del loro ruolo relativo. Se si assimilasero e si confondessero i concetti di "complessità" e di "intensità", tutti i pazienti complessi (es. la gran parte della popolazione anziana) dovrebbero essere sistematicamente ricoverati in un contesto organizzativo di alta intensità, come una Rianimazione. È evidente il paradosso generato da incertezze interpretative in quella che è apparentemente solo una distinzione semantico-concettuale e l'insostenibilità che ne deriverebbe per qualsiasi sistema assistenziale sanitario. Il corretto utilizzo dei termini "complesso", "complicato" e "intenso" consentirà, dunque, l'identificazione del percorso assistenziale più appropriato per il paziente stesso, e quindi l'utilizzo più consono delle risorse.

Un tentativo di esemplificazione dei tre concetti complesso, intenso e complicato: un uomo di 74 anni con mielofibrosi (e anemia in trattamento periodico trasfusionale di supporto), insufficienza renale moderata (da nefropatia diabetica) e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), paziente

indubbiamente complesso, si ricovera per infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno che necessita di una procedura di ventilazione meccanica (procedura di alta intensità) e contropulsazione aortica. La contropulsazione si complica con ischemia dell'arto, che richiede un trattamento chirurgico (paziente complesso di alta intensità/severità complicato nel suo iter), che risulta efficace. Alla dimissione il paziente risulta ancora complesso, ma richiede bassa intensità e pertanto viene trasferito in reparto di degenza ordinaria. Alla dimissione questo paziente già complesso aggiunge alle sue patologie un'ulteriore patologia cronica: lo scompenso cardiaco, collegato alla riduzione della frazione di eiezione al 40%.

### Dimensioni del problema

Nella pratica clinica il problema della complessità è fortemente presente, con prevalenza oggi incrementale, e la gestione del paziente complesso è sempre di più una sfida aperta per qualsiasi tipo di organizzazione sanitaria.

Il paziente medio che i medici di qualsiasi struttura si trovano e si troveranno a trattare nei prossimi decenni è, e sarà sempre più frequentemente, anziano, per l'invecchiamento della popolazione, e complesso, per un crescente numero di comorbidità. In altre parole, il paziente con più comorbidità è oggi così frequente in tutti gli ambiti sanitari (dall'ambulatorio del medico di medicina generale alla Terapia Intensiva) che il "problema complessità" richiede di essere affrontato e gestito con precise metodologie cliniche e organizzative. La complessità è una realtà clinica (ovvero una quotidianità clinica) che interessa tutti i professionisti di tutte le specialità [es. l'odontoiatra che deve decidere la strategia terapeutica quando deve praticare un'avulsione dentaria in paziente con doppia antiaggregazione (acido acetilsalicilico + clopido-

grel) per recente angioplastica primaria, cardiomiopatia dilatativa ischemica con ridotta funzione sistolica e diabete insulino-dipendente].

### Indici di co- e multimorbilità

Il tentativo di comprendere e studiare la complessità clinica ha portato a utilizzare numerosi indici di valutazione preesistenti e già disponibili, elaborati in maniera specifica per le singole aree di analisi (patologie specifiche, grado di comorbidità e/o multimorbilità, stato funzionale, psicocognitivo, nutrizionale e sociale). Tuttavia, la numerosità degli indici esistenti per ciascuna area ha condotto a una diversificazione nel loro utilizzo, limitando così la confrontabilità dei risultati e rendendo difficile la comunicazione interspecialità.

Il concetto di comorbidità, definito nel passato come ogni patologia distinta preesistente o coesistente alla malattia "indice" (intesa come la malattia che determina un peggioramento dello stato di salute in un individuo, e/o l'evento acuto o la malattia che condiziona maggiormente la prognosi), è stato superato da quello di multimorbilità, definita da Van den Akker nel 1996 come "l'intercorrenza di malattie croniche o acute e condizioni mediche multiple in un individuo", in quanto meglio rappresentativo delle interazioni dinamiche che le varie patologie hanno fra loro. Tuttavia gli indici disponibili, anche quelli che si definiscono come indici di multimorbilità, che hanno permesso un primo passaggio da una prospettiva clinica basata sulla malattia indice a una visione centrata sull'individuo, sono solo parzialmente adeguati per valutare in maniera realmente completa il paziente nei diversi aspetti della sua complessità clinica.

Quindi, la medicina della complessità come approccio sistematico fornisce potenzialmente non solo conoscenze complete sull'individuo in quanto

malato, ma anche strumenti per un approccio gestionale e terapeutico coordinato.

Lo strumento principale utilizzato finora nell'impostare una strategia diagnostico-terapeutica, così come i percorsi assistenziali, è rappresentato dall'utilizzo delle Linee guida, ovvero delle sintesi ragionate delle evidenze derivanti dalla *Evidence-Based Medicine* e quindi in sostanza dagli studi clinici controllati. Questi, pur se condotti appropriatamente e con metodologie statistiche rigorose, hanno in genere reclutato almeno finora pazienti per definizione non complessi, a causa dei criteri d'inclusione stretti e focalizzati sulla specifica condizione morbosa per evitare "interferenze" da parte di altre condizioni coesistenti (proprio le comorbidità e le multimorbidità). Le informazioni fornite, pertanto, non possono essere traslate meccanicamente e acriticamente nella quotidianità clinica. È peraltro molto rischioso ricorrere a un approccio euristico basato su evidenze ottenute in contesti semplificati, perché, per quanto un singolo professionista possa avere una vasta esperienza personale o di gruppo, il rischio di traslare il proprio vissuto professionale in un paziente che racchiuda in sé più patologie, con interazioni reciproche di solito scarsamente prevedibili, è decisamente troppo alto, anche perché si tratta di una strategia decisamente non riproducibile.

### Valutazione multidimensionale e complessità: una possibile strategia pragmatica

Nell'attesa che sia individuato, condiviso e accettato un approccio metodologico "dedicato alla complessità" e che gli studi clinici inglobino il concetto stesso di complessità, possono essere fatte alcune considerazioni per individuare una strategia di tipo pragmatico: anche il paziente più complesso (elevato numero di condizioni morbose oppure condizioni morbose in stadio avanzato) deve essere

trattato al meglio delle conoscenze applicabili; occorre rifuggire dal non trattare o sottotrattare il paziente complesso, paradossalmente proprio perché "troppo complesso". In altre parole le comorbidità non possono rappresentare una scusante per non affrontare i singoli problemi del paziente e soprattutto le possibili interazioni tra essi.

Sulla base delle conoscenze acquisite grazie all'applicazione della valutazione multidimensionale al paziente geriatrico, un tentativo di approccio alla complessità che sia indipendente dall'età anagrafica dell'individuo malato deve prevedere l'identificazione di determinanti esemplificative e predittive di ciascuna delle aree che caratterizzano la complessità stessa. La definizione dei diversi quadri non può poi prescindere dall'interazione dinamica tra i determinanti delle varie aree, che embricandosi fra loro determinano l'espressione fenotipica.

La combinazione di questi parametri deve permettere l'identificazione e la valutazione della gravità di un paziente complesso e parallelamente l'individuazione di un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale individuale e oggettivabile. Tale valutazione deve rappresentare uno strumento dinamico, utilizzabile dalla figura preposta (sia esso il medico di medicina generale o un internista ospedaliero o un altro specialista) ogni qualvolta una deviazione della stabilità ne determini un cambiamento. In tal modo essa costituirebbe un elemento valutativo sostanziale, utile come predittore di eventi e come strumento di confronto nel tempo.

### Possibile percorso di analisi e gestione della complessità

Un esempio esplicativo di analisi della complessità, in cui si possono individuare regole fondanti, è costituito dal volo di uno stormo di uccelli. Esso è caratterizzato proprio come sistema complesso, ma in cui è possibile cercare di ridurre la complessità

globale a modelli semplici. Si possono, infatti, riconoscere nel movimento dello stormo precise regole, per cui non è il primo uccello che comanda gli altri uccelli, ma al contrario ciascuno di loro si basa sulla posizione e la velocità degli uccelli vicini, sulla base di tre regole semplici: la separazione, la coesione e l'allineamento. La separazione determina il fatto che gli uccelli volano in modo da non avvicinarsi mai troppo ai compagni vicini. La coesione porta ciascuno di loro a volare verso la posizione media dei compagni vicini. L'allineamento fa sì che ciascuno segua la rotta "media" dei compagni vicini. Un esempio di gestione della complessità altrettanto elementare è costituito dai sistemi per regolamentare il traffico stradale, che risulterebbe inevitabilmente caotico in assenza di strumenti opportuni; questi possono essere costituiti dall'uso di un sistema semaforico che interrompa ciclicamente i flussi oppure da rotatorie in grado di regolare i flussi. In un caso si esercita un'azione di "stop and go", mentre nell'altro caso il traffico può fluire in maniera costante, ma il risultato è sempre quello di un'adeguata gestione di fenomeni complessi.

Di fronte a ogni paziente occorre sempre, anzitutto, individuare con gli strumenti adatti tutte le comorbilità e il loro stato di progressione (ovvero per definizione individuare la complessità). La valutazione del malato complesso e la sua comprensione richiedono il pieno, rigoroso e puntiglioso impiego di tutti gli strumenti tipici della medicina clinica.

È necessario soffermarsi ampiamente sulla raccolta anamnestica dal paziente e sul colloquio con i familiari, ricercando il più possibile, nei limiti della situazione clinica e dell'urgenza, di individuare tempi adeguati a questo scopo, per raccogliere il maggior numero di elementi di analisi possibile. Allo stesso tempo è necessaria una corretta individuazione dell'intensità di cure richiesta dal paziente. Si tratta di una fase di analisi che ha risvolti

operativi cruciali, ma che presenta anche aspetti etici non secondari. È infatti relativamente semplice (nell'ambito di una medicina "difensiva") elevare il livello di intensità per qualsiasi paziente. Ma questo indurrebbe un insostenibile aggravio del sistema e dei singoli livelli di assistenza che risulterebbe non gestibile. E in questo ambito appare anche doveroso effettuare una valutazione corretta per il paziente "end-stage": una valutazione in cui spesso la collegialità e il colloquio con la famiglia consentono il rispetto della persona.

Infine, bisogna essere pronti all'individuazione del quadro di acuzie. Nella semeiotica classica (o nel processo di diagnostica differenziale) s'indicava la ricerca del "sintomo guida", quale indizio per la patologia acuta, motivo del ricorso alle cure. Nel paziente complesso tutte le patologie di cui il paziente è portatore possono contribuire (con entità variabile) al quadro acuto, come avviene per esempio per la dispnea in un paziente con scompenso cardiaco, BPCO e anemia, con dispnea che può essere prevalentemente cardiaca oppure respiratoria, o da anemia, magari correlata a una polmonite concomitante; considerando che la "riserva" di questo paziente è minore per la compromissione funzionale multipla, è verosimile che al quadro clinico contribuisca in quota parte ciascuna delle condizioni citate. Così, mentre la diagnostica in un paziente non complesso è definita come differenziale, ed è essenzialmente una diagnostica di esclusione, nel paziente complesso essa è contemporaneamente di esclusione e inclusione. Nel paziente complesso, a una diagnostica che preveda dunque un percorso deduttivo di esclusione/inclusione seguirà un percorso diagnostico-terapeutico "concatenato" (ovvero legato a tutte le comorbilità e mediato rispetto alle relazioni fra le comorbilità).

In particolare, la strategia concatenata del paziente complesso deve prevedere (per sommi capi):

- analisi e trattamento del quadro acuto valutando il rapporto rischio/beneficio di ogni intervento diagnostico-terapeutico;
- valutazione seriata del grado di compenso per le altre comorbidità e previsione della possibile evoluzione di ciascuna di queste in relazione agli interventi terapeutici, all'età e alle possibili complicanze;
- impostazione di un programma di follow-up coerente con tale valutazione e in grado di analizzare nel tempo, secondo i concetti della "Systems Medicine" (vedi Capitoli 1 e 2) l'evoluzione del complesso di elementi che hanno rappresentato la caratterizzazione iniziale del quadro clinico.

Di fronte a strategie concatenate in un paziente complesso la valutazione del rapporto rischio/beneficio richiede spesso la convergenza di più competenze altamente specialistiche. Una volta che il medico curante (di qualsiasi specialità e in qualsiasi ambito) abbia correttamente individuato le comorbidità e il loro grado di attività, di fronte a decisioni terapeutiche complesse (es. intervento di chirurgia maggiore, di chirurgia toracica, di rivascolarizzazione coronarica chirurgica, oppure impianto percutaneo di valvola aortica, decisioni su trattamenti oncologici, o in altri campi, che implicino una precisa valutazione multidimensionale dell'applicabilità di interventi impegnativi) può, e deve, ricorrere a una valutazione collegiale plurispecialistica.

### Una metodologia della complessità

Il tema della complessità deve essere posto qualsiasi sia il livello d'intensità, escludendo le situazioni di assoluta emergenza (come un arresto respiratorio) nelle quali il sostegno delle funzioni vitali richiede una tempistica "nulla". La gestione di un paziente complesso richiede la completa applicazione delle competenze e delle strategie tipiche della profes-

sione medica. La valutazione deve essere olistica, sistematica, accurata e attenta al rilievo di tutti gli elementi utili per una precisa valutazione di ciascuno dei problemi, delle loro interferenze e della loro possibile evoluzione. L'affidamento allo specialista puro avverrà solo per problematiche già chiaramente definite e limitatamente a queste.

Sulla base del percorso già ipotizzato si può cercare di strutturare una metodologia della complessità in vari momenti successivi:

- esame obiettivo e anamnesi. La raccolta delle notizie cliniche remote e prossime, così come dei dati fisiologici e familiari, deve essere accurata (e molto spesso ripetuta, perché mutare precedenti anamnesi non necessariamente orientate alla valutazione della complessità significa spesso rischiare di perdere elementi utili). Questo tipo di valutazione al letto del paziente (esame obiettivo e anamnesi) richiede al clinico una preparazione di buon livello estesa a tutti gli apparati, che permetta una qualità elevata di lavoro compatibile con lo svolgimento della sua attività;
- individuazione del sintomo/sintomi guida (ovvero il motivo del ricorso alle cure). Il percorso diagnostico non è diverso da quello condotto dal medico finora, richiede una conoscenza della patologia molto ampia e non strettamente specialistica. La peculiarità del processo diagnostico del paziente complesso è rappresentata dal fatto che nella ricerca e nell'elencazione di tutte le cause possibili/probabili del sintomo/quadro acuto, occorre prendere in considerazione con pari dignità tutte le comorbidità e il loro stato di evoluzione, anche se classificate come cofattori. In questo senso il trattamento per una frattura del metatarso in un paziente con insufficienza renale cronica, BPCO e diabete sarà dettato sostanzialmente dalle caratteristiche della frattura, ma nelle cause è necessario considerare

anche l'eventuale osteomalacia del paziente legata all'insufficienza renale cronica (soprattutto in relazione all'entità del trauma). Una volta individuato il motivo che ha determinato la comparsa del quadro acuto, è necessario valutare le ripercussioni sugli altri stati morbosi. In sintesi il processo diagnostico deve essere condotto non come nella diagnostica differenziale con atteggiamento gerarchico esclusivo, tipico dell'approccio euristico alla diagnosi di malattia, ma con approccio inclusivo-concatenativo in cui gli elementi della check-list esplicita o implicita adottati dal clinico permangono con il ruolo e il peso appropriati all'interno del ragionamento clinico complessivo;

- impostazione dell'iter diagnostico. È una fase estremamente delicata perché l'ampio numero di esami diagnostici oggi disponibili potrebbe indurre, in particolare in quadri ad alta complessità, a "far fare diagnosi agli esami". Questa concreta eventualità ha ripercussioni non solo in termini di costi, ma anche di tempi. E questo può ripercuotersi in maniera significativa sullo stato di salute del paziente complesso. Quando un paziente complesso permane a lungo in ospedale, devono essere considerate le patologie che posso "complicare" il quadro, come l'anemia iatrogena (da prelievi) nel paziente con STEMI (*ST elevation myocardial infarction*), o, ben più rilevanti, le temibili complicanze infettive nosocomiali. Considerando il livello ultraspecialistico di alcuni esami è poi utile che il medico curante condivida l'iter, per esempio, con lo specialista di imaging o del laboratorio;
- impostazione dell'iter terapeutico. L'obiettivo è trattare quello che è stato il motivo di ricorso alle cure mediche, ma anche di avere attenzione alle comorbidità e tenerne conto sul piano strategico di intervento farmacologico o non. Anche in questo caso le decisioni strategiche e le

prescrizioni operative devono essere adottate sulla base di precise intese con gli specialisti di settore, ma nel quadro di una puntuale attenzione e rispetto per gli elementi emersi nel processo diagnostico esclusivo-inclusivo;

- una volta risolto il problema che ha portato al ricorso alle cure mediante ricovero, il paziente complesso non può essere semplicemente rinviato al suo domicilio. È necessario impostare un programma di follow-up e di proseguimento corretto del percorso clinico, dando precisa rilevanza all'atto medico rappresentato dalla dimissione, con un adeguato colloquio con il paziente e i suoi familiari, con un contatto il più possibile diretto con il medico di famiglia, con l'impostazione di programmi di gestione almeno a medio termine in ottica di continuità assistenziale.

Per i pazienti complessi il medico di medicina generale rappresenta il naturale riferimento per la sua gestione clinica, in armonico e interattivo rapporto con gli specialisti di settore e con i clinici che seguiranno gli eventuali segmenti di degenza ospedaliera del paziente.

Trattare solo il quadro acuto che ha portato al ricovero di un paziente complesso senza prendere in considerazione le condizioni coesistenti significherebbe non trattare il paziente, che probabilmente in questo caso avrà una complicanza del trattamento o avrà a breve termine una riammissione ospedaliera.

In breve, una corretta metodologia adatta ad affrontare un paziente complesso impone alla classe medica un'utilizzazione acuta e approfondita degli strumenti a disposizione (esame obiettivo, raccolta anamnestica, esami diagnostici), la capacità di affrontare il processo decisionale in modo articolato, una strategia terapeutica nella quale venga valutato a ogni atto il rapporto rischio/beneficio non solo diretto, ma anche indiretto legato agli altri elementi clinici in gioco.



## 4. Il “Fenoma Complesso”

Definizione “integrata” del Fenoma Complesso nel “*real life scenario*”: elementi clinici, farmacologici, ambientali, omici, psicosociali ed economici.

### La complessità nel paziente oncologico

Dopo decenni di intensa attività di ricerca, il cancro è ancora una malattia “devastante”. Prendendo gli Stati Uniti come esempio di Paese industrializzato, già nel 2009 una morte su 4 poteva attribuirsi direttamente a cause neoplastiche.

Nel nostro Paese, le neoplasie rappresentano la seconda causa di morte con circa 360.000 nuovi casi (1000 al giorno) e 174.000 decessi nel 2011 (fonte Associazione Italiana Registri Tumori – AIRTUM). Da dati di prevalenza (stessa fonte) è possibile evidenziare come circa la metà dei pazienti cui viene fatta una diagnosi di cancro è ancora viva a 5 anni dal trattamento primario (sia esso chirurgico, radioterapico, chemioterapico o combinati).

Il costante progresso negli approcci terapeutici e l'applicazione su scala sempre più ampia di screening hanno portato, almeno nei tumori ad alta incidenza/mortalità (colon, mammella, cervice, polmone in fumatori), un incremento dei tassi di sopravvivenza.

La ricerca in oncologia ha da sempre avuto una priorità molto elevata per l'incredibile impatto,

in termini di perdita di vite umane, sofferenza e costo economico, sul sistema sociosanitario.

Questo, tradottosi nella disponibilità di fondi rilevanti (relativamente ad altre discipline), ha consentito un'incredibile evoluzione, negli ultimi anni, delle conoscenze biologiche cellulari e molecolari associata a un costantemente elevato livello di innovazione tecnologica nel campo della diagnosi/teranostica, consentendo una sempre più dettagliata e profonda conoscenza della malattia. Questo incremento conoscitivo, tuttavia, non ha determinato un incremento su scala globale degli indici di sopravvivenza, se non in casi selezionati laddove le caratteristiche molecolari della neoplasia hanno consentito una super-stratificazione alla base di terapie personalizzate ad alto indice di cura.

Il trasferimento di questa enorme mole di informazioni in un sistema di conoscenze integrato e coerente e soprattutto applicabile a ogni singolo paziente e in ogni singola condizione clinica è oggi l'obiettivo principale: dare un significato clinico alla conoscenza in quante più condizioni morbose sia possibile è passo imprescindibile per determinare un impatto veramente significativo su larga scala. Per le sue caratteristiche proprie, ovvero per l'elevato indice di personalizzazione dell'approccio e multidisciplinarietà, l'assistenza oncologica si gioverà enormemente degli approcci integrati alla

complessità con un sicuro benefico impatto anche sui determinanti di spesa attraverso una maggiormente accurata (o meglio basata su criteri maggiormente accurati) programmazione sanitaria. Un'altra nozione da tenere presente quando si parla di complessità nel paziente oncologico risiede nel fatto che i casi cosiddetti "prevalenti" sono andati progressivamente aumentando non solo per l'oggettivo aumento dell'accuratezza diagnostica (es. grazie allo screening) e quindi dell'incidenza, ma anche – e per fortuna – per il miglioramento della prognosi. La storia "oncologica" italiana degli ultimi trent'anni riflette esattamente questa tendenza. Esistono, tuttavia, sottogruppi di popolazione in cui tali risultati non seguono questo particolare trend: si tratta dei pazienti ultrasettantenni (anziani) che, presentando tassi di comorbilità elevati (pazienti complessi), sono etichettati come "fragili" (nel senso più "clinico" del termine) e quindi non sottoposti ai trattamenti che potrebbero loro garantire, se non una sopravvivenza, almeno un lungo periodo di controllo della loro malattia neoplastica.

In considerazione della complessità "generica" (personalizzazione, multidisciplinarietà, organizzazione, costi ecc.) della gestione del paziente affetto da tumore, sarebbe senz'altro auspicabile, anzi necessario, mettere in atto una presa in carico "globale" del malato fin dall'inizio del percorso terapeutico, attraverso un approccio multidisciplinare e multidimensionale sostenuto da un'organizzazione che garantisca, da un lato, il migliore trattamento antitumorale possibile (in termini di qualità, di tempi e di coordinamento degli interventi) e, dall'altro, un precoce riconoscimento di eventuali altri bisogni (fisici, funzionali, psicologici, spirituali, sociali e riabilitativi) del malato. Questo approccio di tipo "integrato" è "persona-centrico" e oltre a garantire il migliore trattamento antitumorale permette un inserimento precoce delle cure

palliative e la riabilitazione per la prevenzione e il controllo dei sintomi legati alla malattia e/o alle terapie (dolore, supporto nutrizionale, supporto psicologico, spirituale e sociale ecc.). L'estensione della multidisciplinarietà tipica di questo approccio a comprendere e quindi affrontare anche lo stato di comorbilità non-neoplastica incidente sullo stesso paziente può garantire, da un lato, una forte "umanizzazione" ovvero la comprensione dei bisogni dell'individuo e la loro relativa priorità, anche in armonia con il setting dei *carers* del soggetto malato e, dall'altro, una vera e propria ottimizzazione dell'approccio terapeutico (scelta) "causale" relativo all'emergenza della complessità fenotipica propria della comorbilità. Questo è tanto più importante nel paziente "anziano".

L'organizzazione dell'attività di oncologia deve prevedere, pertanto, momenti strutturati di condivisione a discipline diverse dall'oncologia stessa e a quelle a questa direttamente correlate (es. come la terapia del dolore) e di confronto che sono indispensabili per realizzare un progetto assistenziale condiviso. Il rapporto tra ospedale e "territorio", in questo ambito, rappresenta uno scenario di sicura importanza: dal momento, infatti, in cui il paziente si presenta per la prima volta in ospedale, la struttura dovrà essere in grado di poter garantire il migliore trattamento oncologico disponibile secondo lo stato dell'arte e in funzione dello stato della malattia (avvalendosi ovviamente di Linee guida nazionali e internazionali) e dovrà essere in grado di seguire il paziente in tutto il suo percorso (diagnosi, scelta del trattamento, problematiche dovute al trattamento, comunicazione della prognosi). L'ospedale dovrà essere quindi in grado di valutare l'interezza della complessità del singolo individuo, attraverso una valutazione multidisciplinare integrata dello stato, se presente, di comorbilità, con una particolare attenzione agli elementi propri della complessità nel paziente ultrasettantenne.

Le reti assistenziali oncologiche, sistemi in via di attuazione in quest'ultimo periodo, potrebbero portare a indubbi vantaggi per il paziente e, attraverso un'ottimizzazione gestionale, anche al complesso sociosanitario ed economico.

Il miglioramento della comprensione molecolare della gran parte delle malattie neoplastiche ha reso disponibili, negli ultimi anni, farmaci a elevata componente di innovatività "a bersaglio molecolare", appunto. In modo relativo il ricorso a farmaci chemioterapici, almeno come terapia di scelta, è andato riducendosi. I farmaci "molecolari" hanno tra l'altro uno spettro di tossicità completamente differente rispetto ai chemioterapici; infatti, se da una parte sono ridotte le tossicità ematologiche e gastroenterologiche, dall'altra sono emerse nuove tossicità quali quelle cutanee, tiroidee, oculistiche ecc. Queste nuove tossicità rendono la gestione del paziente oncologico particolarmente impegnativa e, anche nella condizione ideale di assenza di comorbidità, si rende necessario un approccio multidisciplinare. Nelle situazioni reali questo approccio dovrebbe precedere l'insorgenza della complicazione da trattamento primario e anzi far parte della valutazione del paziente e del suo stato di salute nella sua globalità.

I trattamenti oncologici, ivi inclusa la chirurgia, determinano effetti anche a distanza sullo stato di salute e di *wellness* dell'individuo che possono divenire vere e proprie insufficienze d'organo croniche e quindi configurarsi come malattie a se stanti, che complicano la situazione oncologica nella sua interezza in aggiunta ai relati di tipo psicologico, sessuale-riproduttivo e ai problemi di natura economico-assicurativa, sociale e professionale laddove riveste particolare importanza il re-inserimento nel mondo lavorativo. Ai vari specialisti si aggiunge, nella valutazione, comprensione e gestione di questa complessità, anche il medico di medicina generale in un contesto di territorio, quello italiano,

decisamente disomogeneo non solo per livelli organizzativi, ma anche per disparità di opportunità terapeutiche legate alle specifiche situazioni economiche regionali.

Infatti, buona parte dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare, per esempio, ha un costo molto elevato. Per questo motivo l'autorità regolatoria (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) ha inserito da circa 5 anni, in concomitanza con l'introduzione in commercio, alcuni artifici per abbassare il prezzo del farmaco a carico dell'ospedale (*payment by results, risk-sharing* ecc.). Se da una parte questa contrattazione con le aziende farmaceutiche ha portato a una riduzione del prezzo finale a carico dell'ospedale, i tempi per l'immissione in commercio in Italia rispetto ad altri Paesi europei si sono allungati enormemente, così come è aumentato il carico amministrativo che si associa alla prescrivibilità di una determinata terapia per ogni specifico paziente (carico di tipo anche regolatorio).

La complessità nel paziente oncologico è quindi determinata non solamente (come del resto anche in altre patologie croniche) dallo stato di comorbidità strettamente legata alla patologia neoplastica e agli effetti indesiderati, a breve-medio-lungo termine dei trattamenti antineoplastici, classici e innovativi. Il fenotipo complesso oncologico è quindi caratterizzato dall'incidenza di comorbidità preesistenti e non direttamente collegate alla malattia neoplastica e anche da vari determinanti di natura psicologica, sociale, economica e anche politico-regolatoria.

Solo un approccio di tipo integrativo, come per esempio quello legato agli approcci di sistema (*Systems Biology/Systems Medicine*), potrà risolvere, da un lato, la complessità biologica della malattia e delle complicanze proprie della terapia specifica attraverso la generazione di modelli sempre più accurati e adeguati e, dall'altro, tenere conto di determinanti il cui peso specifico relativo è oggi

ignoto, legati a comorbilità extraneoplastiche e fattori incidenti socioeconomici e psicologici.

## Il concetto di complessità nel diabete mellito

Il concetto di complessità è intrinseco alla natura stessa della malattia diabetica. Pochi altri esempi nell'universo delle scienze biomediche si caratterizzano per una tale eterogeneità di patogenesi, fisiopatologia e manifestazioni cliniche – per citare soltanto alcuni degli aspetti più evidenti – quanto il diabete mellito. In realtà la definizione stessa – diabete mellito – risulta assai riduttiva includendo un elenco di quadri patologici estremamente variegati tra loro e accomunati spesso dalla sola presenza di elevati valori di glucosio nel sangue. È evidente a tutti la differenza enorme tra il bambino ammalato di diabete insulino-dipendente e l'adulto obeso che presenta un insieme di anomalie metaboliche, di cui l'iperglicemia è soltanto un elemento, in gran parte risultato dell'interazione tra predisposizione genetica e abitudini di vita non corrette. Entrambi i fenotipi si definiscono diabetici, ma rappresentano esempi di complessità per certi versi diametralmente opposti. L'approccio al bambino/adolescente diabetico dovrà, per esempio, tenere conto, oltre alla necessaria esigenza di cura della malattia, di aspetti psicologici – il rifiuto della malattia – ugualmente “da curare” in un delicato periodo della crescita che porterà all'inserimento nella società e nel mondo del lavoro. Dall'altra parte l'adulto diabetico, e ancora di più l'anziano, avrà bisogno di ulteriori presidi che ne garantiscano la qualità della vita, la capacità di curarsi da soli e l'autosufficienza. In ambito clinico queste diversità impongono l'interazione continua del diabetologo che ha in cura il paziente con colleghi specialisti di varie discipline mediche e chirurgiche oltre alla padronanza di conoscenze in vari settori della medicina, non solo quella internistica, che

ha pochi eguali. Pertanto, più che mai in questo contesto vale la necessità di modificare il nostro approccio metodologico e operativo dalla “malattia diabetica” al “paziente diabetico”, ovvero dalla cura dei sintomi e delle anomalie metaboliche della patologia diabetica a quella del paziente nella sua globalità e complessità. A conferma di ciò, è stato recentemente pubblicato un interessante studio sulla rivista *Annals of Internal Medicine* sul tema delle diverse complessità che il medico di medicina generale è chiamato a dovere affrontare nel proprio operato quotidiano: è emerso che il paziente diabetico scompensato – ma non ancora “complicato” – rappresenta la criticità più impegnativa da gestire per il medico sul territorio, ancora di più dell'utilizzo di psicofarmaci o di altre complessità quali la cura del paziente cardiopatico o con malattie respiratorie croniche. Infatti, le maggiori difficoltà nella gestione del paziente diabetico sul territorio derivano proprio dalla presenza di varie comorbilità in grado di interferire con l'attuazione della migliore terapia ipoglicemizzante, oppure esse stesse a rischio di aggravamento come conseguenza di una terapia antidiabetica inappropriata o semplicemente non adeguata alla complessità del fenotipo del paziente (si pensi al rischio di caduta o di ischemia miocardica nel diabetico anziano in cui si manifesta un'ipoglicemia). L'emergenza di queste complessità e il loro attuale e potenziale impatto economico sono confermati dai numeri. A detta dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), negli ultimi anni la diffusione del diabete mellito ha subito un incremento esponenziale, tanto da acquisire i caratteri di un'epidemia. Si ritiene, inoltre, che esista una quota elevata di casi di diabete misconosciuto, stimabile in una percentuale pari ad almeno il 50% di quello noto, e tali numeri sono destinati a raddoppiare entro il 2025 a livello mondiale se non si provvederà con misure adeguate di prevenzione e di cura. Secondo

l'Istat, nel 2012 oltre 3 milioni di persone dichiaravano di essere diabetici, pari al 5,5% della popolazione italiana residente. Sono da poco tempo disponibili, grazie alle osservazioni dello studio ARNO-SID, i primi dati di prevalenza del diabete nei migranti residenti in Italia con il riscontro di una prevalenza maggiore nelle popolazioni provenienti da Bangladesh, India e Pakistan. La malattia è più diffusa tra le classi sociali più svantaggiate, laddove fattori di rischio quali l'obesità e la sedentarietà sono più comuni. Inoltre, la presenza di comorbilità in aggiunta a condizioni socioeconomiche sfavorevoli può ulteriormente peggiorare la severità della malattia e delle sue complicanze, oltre a favorire l'insorgenza di altre patologie acute (es. le infezioni), riducendo notevolmente in tal modo la qualità della vita.

Altre condizioni croniche, comuni nei pazienti diabetici, sono responsabili per l'aumento della morbilità. Secondo il *Medical Expenditure Panel Survey*, la maggior parte dei pazienti adulti con diabete ha almeno una comorbilità causata da malattia cronica e ben il 40% ha almeno tre differenti patologie croniche. La crescente prevalenza nelle persone adulte anziane di multimorbilità è almeno in parte una conseguenza non intenzionale nel miglioramento della qualità del trattamento del diabete, quali un più adeguato controllo della glicemia misurata con l'HbA<sub>1c</sub> e con la glicemia a digiuno, un uso più diffuso dei trattamenti come quelli con ACE-inibitori e acido acetilsalicilico, che hanno ridotto il rischio cardiovascolare e la mortalità. I pazienti diabetici vivono più a lungo e questo aumenta la possibilità di acquisire una o più complicanze croniche associate alla patologia e all'invecchiamento. Le comorbilità possono avere effetti profondi sulla capacità dei pazienti di gestire la loro cura. La depressione e l'artrite compromettono le funzionalità del paziente e pongono limiti al cambiamento dello stile di vita e all'ade-

renza al regime terapeutico. Condizioni quali enfisema e lombalgia cronica possono avere un impatto più debilitante sullo stato di salute delle persone con diabete e sono tra i più importanti determinanti dello stato funzionale e della salute mentale dei pazienti diabetici. Inoltre, condizioni invalidanti come lo scompenso cardiaco avanzato e la demenza possono rendere gli obiettivi dell'autocontrollo del diabete impossibili da raggiungere. Infatti, anche quando le comorbilità croniche non limitano direttamente la capacità dei pazienti nell'autocontrollo del diabete, queste possono essere un'ulteriore sfida impegnativa per la persona con diabete nell'autocontrollo della patologia e nell'aderenza al trattamento.

Da evidenziare come nel 2009 il diabete sia stato indicato come causa principale del decesso in 20.760 casi, mentre nello stesso anno sia stato comunque riportato nel certificato di morte in ben 71.978 casi. Il dato è interessante quanto meno perché testimonia, già nella percezione dei medici, la rilevanza e la complessità della malattia diabetica, in grado di impattare notevolmente sulla salute dell'individuo e comunque contribuire – quando non sia la causa principale – allo scadimento delle condizioni cliniche generali che termina con il decesso. E quanto la sola presenza del diabete sia in grado di peggiorare notevolmente lo stato di salute complessivo dell'individuo, esponendolo a un maggiore rischio di eventi acuti di ogni tipo, è confermato dall'elevata prevalenza di diabete nei ricoveri ospedalieri – circa il 20%, ben più alta della popolazione generale – e dal numero di ospedalizzazioni richieste all'anno per i diabetici rispetto ai non diabetici.

La presenza del diabete nella complessità del quadro clinico generale e la conseguente assistenza che richiede impattano notevolmente sulla spesa sanitaria, rappresentando in Italia circa il 7-10% della spesa globale. I costi sanitari per il diabete, rappre-

sentati dai ricoveri ospedalieri, dall'assistenza specialistica o dalla spesa farmaceutica, sono in progressivo aumento; si calcola che attualmente i costi diretti in assenza di complicanze siano pari a circa € 800/anno a persona e fino a € 2000-3000/anno in presenza di complicanze, ponendo il diabete al secondo posto tra le patologie per i più alti costi diretti in Italia. Uno scenario che quindi richiama l'attenzione sull'esigenza urgente di nuovi modelli organizzativi per la cura della "complessità diabetica", partendo dall'evidenza che la necessità di cure del paziente diabetico riguarda tutti i livelli assistenziali con quadri clinici e livelli di complessità molto diversi tra loro. La prevenzione delle complicanze, l'educazione a modificare lo stile di vita, l'individualizzazione della terapia, la gestione dell'acuzie e la terapia intensiva sono tutte problematiche che si affrontano in contesti assistenziali diversi, ma che richiedono ugualmente l'intervento, il coordinamento e l'integrazione di diversi specialisti (diabetologo, cardiologo, nefrologo, oculista, radiologo ecc.) che spesso risulta difficile. Secondo quanto riportato negli "Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010" (SID-AMD), promuovere una rete che coinvolga i diversi erogatori di prestazioni sanitarie è la modalità che meglio risponde all'esigenza di porre il paziente diabetico al centro del sistema di cura, individuandone i bisogni complessi di salute, promuovendo la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione ospedale-territorio, riducendo la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sull'evidenza, utilizzando in modo congruo le risorse. Individuare un nuovo percorso assistenziale all'interno del quale il diabetico sia in grado di "muoversi" con appropriatezza, ovvero un sistema caratterizzato da una forte integrazione tra i diversi punti di erogazione dell'assistenza in una logica di rete, è quindi necessario al fine di ottenere una buona qualità di vita, nonché provvedere al contenimento dei costi. Una logica

questa sicuramente innovativa, a confronto con la presente organizzazione sanitaria basata sulla dispensazione di singole prestazioni erogate da strutture distinte e fra loro non collegate, con il rischio di interventi frammentari sul malato mirati più alla risoluzione della singola patologia e sull'idea, purtroppo ancora diffusa, che la gestione del diabete diventi complessa, richiedendo l'intervento dello specialista diabetologo, solo allorché subentrino le complicanze d'organo.

### Il concetto di complessità nel paziente cardiopatico

La cardiologia è nata come branca specialistica della medicina interna oltre 60 anni fa. Il peso epidemiologico delle cardiopatie e lo sviluppo della tecnologia giustificavano la focalizzazione del problema cardiologico per le procedure di diagnosi e le cure conseguenti. Gli anni in cui si è sviluppata la cardiologia hanno coinciso con la lotta alle conseguenze della malattia reumatica, con la sua sconfitta grazie al trattamento medico e allo sviluppo della cardiocirurgia. Immediatamente successiva alla lotta contro le malattie reumatiche si è sviluppata quella contro le conseguenze dell'aterosclerosi, in particolare la malattia coronarica: quest'ultima ha avuto la sua massima fioritura in coincidenza con lo sviluppo della società del benessere, con il suo portato in termini di diabete, ipertensione, dislipidemia. La cardiologia, negli ultimi 30 anni, ha fronteggiato la malattia aterosclerotica con grandi successi, applicando potenti strumenti di diagnosi, prevenzione e cura che fanno oggi definire l'aterosclerosi come una malattia del secolo scorso. I pazienti che hanno trattato i cardiologi, all'interno della specialità, sono stati per molti anni sufficientemente uniformi (modelli di valvulopatia reumatica, sindrome coronarica acuta) e hanno consentito la formulazione di Linee guida

applicabili in modo abbastanza facile a fasce di popolazione molto vaste, in modo così ripetitivo da potersi illudere di potersi limitare a curare la malattia piuttosto che il paziente. Gli stessi progressi della cardiologia hanno comunque generato lo sviluppo di nuove popolazioni epidemiologicamente rilevanti: ne sono un esempio "di nicchia" i pazienti con cardiopatie congenite nell'adolescenza e in età adulta e, in modo esplosivo, i pazienti ai quali si sono aggiunti anni di attesa di vita, proprio e soprattutto e grazie ai progressi della cardiologia e ai successi della prevenzione.

Da questi fenomeni sono emerse esigenze e situazioni molto più variegiate di quelle presenti all'epoca dell'esordio della cardiologia come specialità, che hanno di fatto reso necessario un riapprendimento del concetto di complessità, poiché è sempre più difficile l'identificazione del concetto astratto di malattia con le condizioni reali dei pazienti. Per questo la cardiologia deve sempre di più confrontarsi con quadri clinici complessi in rapporto alla coesistenza di più condizioni morbose in persone sostanzialmente diverse da quelle sulle quali sono state costruite le Linee guida. Se si pensa alle principali patologie trattate dal cardiologo, le sindromi coronariche acute e lo scompenso cardiaco, le evidenze dalle quali sono state tratte "le regole" sono state ricavate in fasce di età molto diverse da quelle che oggi vengono in prevalenza trattate. Questo è tanto più vero in quanto i *trials* maggiori alla base delle Linee guida riportavano tra i criteri di esclusione l'età avanzata e le più frequenti comorbidità. Una revisione sistematica dei criteri di selezione per l'arruolamento nei *trials* clinici randomizzati del 2007 riporta che comuni morbosità e un limite di età predefinito erano motivo di esclusione, rispettivamente, nell'81% e nel 72% degli studi. Le donne, i bambini e soprattutto gli anziani e i pazienti con condizioni morbose molto comuni, come per esempio l'insufficienza

renale, erano quelli esclusi con maggiore frequenza. I motivi di questa esclusione risiedono soprattutto nella necessità di esaminare popolazioni omogenee, nella riduzione del rischio di "drop out", ridotta aderenza e interazioni tra farmaci; gli anziani vengono considerati una popolazione "vulnerabile", con il rischio di aumento dei costi di conduzione dei *trials*. Lo studio PREDICT multicentrico europeo aveva l'obiettivo di aggiornare i dati sulla partecipazione degli anziani ai *trials* clinici randomizzati e di comprendere le motivazioni di eventuali persistenti esclusioni.

Lo studio ha condotto un'analisi su 251 *trials* sullo scompenso cardiaco. Dallo studio è emerso che il 25,5% escludeva i pazienti in base a un limite di età predefinito (65-95 anni, mediana 80 anni). L'80,1% degli studi inseriva come criterio di esclusione la presenza di multimorbidità generica o specifica, tra cui patologie renali o epatiche, pazienti con ridotta aspettativa di vita, deterioramento cognitivo, disabilità fisica, incapacità a partecipare a controlli di follow-up, problemi linguistici o deficit visivi e uditivi. La polifarmacoterapia era motivo di esclusione nel 18,7% dei *trials*. Quasi la metà dei *trials* stessi (43,4%) presentava almeno un criterio di esclusione poco o per nulla giustificabile. Questi dati fanno comprendere come le nostre decisioni terapeutiche orientate dalle Linee guida, siano esse farmacologiche, chirurgiche o interventistiche, siano applicabili, in senso stretto, a una fascia di popolazione molto lontana da quella del mondo reale; questa rappresenta, invece, proprio il mondo della complessità. Nella *Tabella 4.1* si vede, per esempio, quali siano le principali differenze tra i pazienti con scompenso cardiaco arruolati nei *trials* e quelli del mondo reale. Si comprende, pertanto, che noi applichiamo le nostre conoscenze maturate su popolazioni diverse per imitazione a pazienti solo parzialmente conosciuti.

**Tabella 4.1** Differenze tra i pazienti con scompenso cardiaco arruolati nei *trials* e quelli della pratica clinica corrente

	<i>Trial</i>	Mondo reale
Età media	57-64 anni	70-75 anni
Genere M:F	4:1	1:1
Frazione di eiezione > 40%	Criterio di esclusione	> 40%
Fibrillazione atriale	20%	40%
Insufficienza renale grave	Criterio di esclusione	20-30%
Comorbidità	Criterio di esclusione	Frequenti
Dosaggio dei farmaci	Dosati bene	Sottodosati
Compliance	Alta	Bassa
Durata del trattamento	1-3 anni	Per tutta la vita
Mortalità a 1 anno	9-12%	25-30%

Le condizioni di maggiore complessità in cardiologia si ritrovano in età pediatrica e nell'età avanzata.

### Le cardiopatie congenite e i *Grown Up Congenital Heart*

La caratteristica più rilevante delle cardiopatie congenite nella nostra epoca è la lunga sopravvivenza grazie agli outcome clinici indotti dalla cardiocirurgia. Fino a circa trent'anni fa circa l'80% dei portatori di malformazioni cardiache moriva entro i primi giorni, mesi o anni di vita, senza possibilità di terapia efficace. Gli attuali standard assistenziali cardiologici e cardiocirurgici consentono a circa l'85% dei neonati con cardiopatie congenite di raggiungere l'età adulta. In considerazione dell'incidenza delle cardiopatie congenite, stimata nell'8 per 1000 nati vivi, è calcolabile che in Italia siano nati negli ultimi 20 anni circa 90.000 bambini con cardiopatie congenite. Pertanto i pazienti in età post-adolescenziale con malformazioni cardiache rappresentano una realtà clinica sempre più rilevante. Contribuiscono all'aumento di questa popolazione i soggetti migranti dai Paesi in via di sviluppo.

I problemi propri dei pazienti con cardiopatia congenita in età adulta richiedono risorse terapeutiche specifiche per evitare che alla mortalità spontanea di 30 anni fa si sostituiscano situazioni cliniche possibili causa di elevata morbilità e mortalità.

Le cardiopatie congenite rimangono, a tutt'oggi, una parte molto limitata della formazione cardiologica specialistica. I cardiologi pediatri, esperti in morfologia e fisiologia cardiaca, vengono coinvolti in situazioni mediche che esulano dalle loro conoscenze, in quanto vanno al di là della medicina dell'età evolutiva. Queste condizioni sono correlate con i problemi ostetrici, elettrofisiologici, con coronaropatie, ipertensione, diabete, dislipidemie e altre comorbidità nelle quali si imbattono i cardiopatici congeniti divenuti adulti. I cardiologi che abitualmente trattano patologie cardiache nell'adulto non sono culturalmente pronti a trattare i tipi e le complessità dei cardiopatici congeniti divenuti adulti.

Esiste pertanto oggi una popolazione "orfana" di cardiopatici adulti che, per la peculiarità della loro condizione, trovano con difficoltà risposte adeguate alle problematiche cliniche complesse che le caratterizzano e per le quali l'attuale cardiologia del-

l'adulto non è preparata. La necessità di competenze "simbiotiche" che condividano esperienza di patologia cardiovascolare pediatrica e dell'adulto è comprovata dalle esperienze di centri dotati di competenza pediatrica affiancata a quella della cardiologia, dove la sopravvivenza dei soggetti con i problemi di cui sopra è fortemente aumentata. Gli adulti con cardiopatie congenite hanno profili di malattia con presentazione tardiva complessi e diversi da quelli, per esempio, dei pazienti con cardiopatia ischemica. Coesistono disfunzione cardiaca, aritmie, problemi renali o neurologici, che si manifestano dopo lunghi periodi di stabilità cardiovascolare. Gli adulti con cardiopatie congenite, specie con lesioni complesse, costituiscono un gruppo definito come GUCH (*Grown Up Congenital Heart*) e il medico incaricato di seguirli deve avere competenze fisiopatologiche, cliniche e diagnostiche delle cardiopatie congenite, della loro evoluzione naturale o modificata dal trattamento chirurgico. Questi pazienti hanno problematiche sociali particolari, come la pianificazione del lavoro, la scelta delle attività di studio e fisico-sportive, i problemi legati alla previdenza, l'idoneità lavorativa o alla guida dell'auto. Di conseguenza, oltre le competenze specifiche, il medico deve conoscere gli aspetti psicosociali dell'adolescenza legati alla malattia, essere esperti di "counseling" sullo stile di vita, rispondere ai quesiti sull'idoneità fisica, sportiva e lavorativa, l'idoneità a e i rischi connessi alla gravidanza o con la chirurgia extracardiaca. Temi quali ipertensione polmonare, aritmie, endocardite infettiva, cianosi, scompenso cardiaco, gravidanza, disordini ematologici, chirurgia extracardiaca, deficit ventilatori, aspetti psicologici, cognitivi ed etici e metodologia del follow-up sono l'oggetto di formazione dei medici che si occupano dei GUCH e si collocano all'interno di un profilo formativo lontano da quello dello specialista tradizionale. La risposta a queste situa-

zioni complesse sta nell'organizzazione di strutture che utilizzino procedure complementari all'interno di un programma individualizzato, con personale attento e formato alle esigenze di questa popolazione in continua crescita.

### Il cardiopatico anziano

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità e morbilità nella popolazione anziana. Tra le diverse malattie cardiovascolari lo scompenso cardiaco cronico riacutizzato rappresenta negli anziani la più frequente causa di ripetute ospedalizzazioni e da solo contribuisce al 2% della spesa sanitaria nel nostro Paese. L'età avanzata, l'elevato tasso di comorbilità, la disfunzione ventricolare sinistra severa e l'insufficienza cardiaca, nonché la compromissione dell'autonomia funzionale, definiscono la complessità della situazione del cardiopatico a cui facciamo riferimento. Nella *Tabella 4.2* sono riportati gli indicatori di complessità di gestione riferibili al paziente secondo De Jonge. Come si può evincere dall'elenco degli indicatori, è facile comprendere come il cardiopatico anziano ricoverato risponda a tutti i criteri di definizione di complessità. In generale, possiamo fare un'elencazione di situazioni cliniche in cui si può inscrivere la figura del "cardiopatico complesso" (*Tabella 4.3*).

**Tabella 4.2** Indicatori di complessità di gestione riferibili al paziente

- Numero di farmaci somministrati
- Durata del ricovero
- Numero di consulenze
- Prestazioni infermieristiche
- Esami strumentali
- Esami di laboratorio
- Complessità organizzativa dal punto di vista infermieristico
- Complessità organizzativa dal punto di vista medico
- Complessità delle cure infermieristiche
- Complessità delle cure mediche

#### Tabella 4.3 Definizione di "cardiopatico complesso"

- Paziente affetto da scompenso cardiaco cronico con necessità di terapie infusive (diuretici, isotropi, vasodilatatori) per recente instabilizzazione dopo un evento cardiovascolare o secondaria a progressione della patologia di base o a fattori destabilizzanti
- Presenza di aritmie ventricolari pericolose per la vita, sopraventricolari o bradiaritmie mal tollerate emodinamicamente
- Cardiopatico sopravvissuto ad arresto cardiaco
- Cardiopatico con recente sindrome coronarica acuta nel quale la terapia farmacologica non sia stata ancora completamente valutata e ottimizzata
- Cardiopatici con ridotta autonomia e necessità di adeguati trattamenti farmacologici e lunghi interventi riabilitativi individuali a seguito di complicanza e/o comorbidità come:
  - decadimento fisico e/o deficit cognitivi (specie se in soggetti anziani)
  - scompenso cardiaco in atto
  - cospicuo versamento pleurico o pericardio
  - anemia significativa ( $Hb \leq 8\%$ )
  - complicanze broncopolmonari significative (insufficienza respiratoria con EGA basale  $PaO_2 < 50$  mmHg,  $PaCO_2 > 70-75$  mmHg,  $pH < 7,35$ )
  - assistenza ventilatoria non invasiva
  - tracheostomia
  - complicanze neurologiche attive o croniche, con ridotta autonomia funzionale e necessità di assistenza nella normale vita quotidiana
  - insufficienza renale (filtrato glomerulare  $< 30$  ml/min)
  - complicanze infettivologiche sistemiche
  - cattiva evoluzione di ferite chirurgiche e/o presenza di decubiti
  - necessità di supporto nutrizionale (enterale o parenterale)
  - lesioni periferiche su base vascolare e/o metabolica
- Pazienti in *work up* o già in lista per trapianto
- Trapiantati

La peculiare complessità del cardiopatico anziano, colpito da frequenti comorbidità e con concomitanti problematiche cognitive, emozionali, socio-economiche, rende necessaria l'acquisizione di specifiche competenze a forte impronta interdisciplinare, allo scopo di disegnare modelli organizzativi improntati a principi di continuità assistenziale, che si estendono dalla fase ospedaliera alle strutture di riabilitazione, all'assistenza domiciliare fino alle cure palliative.

#### La complessità nel paziente pediatrico

Il pleiotropismo fenotipico dei difetti genici ha posto da lungo tempo il pediatra di fronte ai problemi epistemologici, relazionali, sociologici e assistenziali della complessità. Il bambino "sindromico" è anzitutto, in termini fenomenologici, un bambino con multimorbidità. Basti l'esempio della

sindrome di Down: ritardo mentale, bassa statura, perdita dell'udito, disturbi visivi, cardiopatia congenita (canale atrio-ventricolare, difetto inter-ventricolare, dotto arterioso pervio, ipertensione polmonare), apnee ostruttive del sonno, iperlassità legamentosa e instabilità atlanto-assiale, deficit dell'immunità T e B, ipo- o ipertiroidismo ecc. Oppure, nell'ambito dei difetti monogenici mendeliani, il bambino con fibrosi cistica che, accanto ai sintomi e alle sequele di una broncopneumopatia cronica severa, presenta patologie intestinali multiple (dall'ileo da meconio in età neonatale alla pancreatite e alla cirrosi biliare ingravescente), diabete di tipo 1, infertilità e osteopatia ipertrofica. Gli elementi fenotipici che compongono la sindrome non sono tra loro collegati da legami di causa-effetto secondo la metodologia riduzionistica della fisiopatologia classica, ma coesistono nella stessa persona perché la proteina alterata o man-

cante svolge funzioni molteplici e disparate nella differenziazione e/o nella funzione di organi, apparati e funzioni distinti. Come avviene anche nelle associazioni casuali, questi difetti e alterazioni funzionali interagiscono poi tra loro con meccanismi che ancora ci sfuggono in larga misura per dare luogo al fenotipo complessivo che risulta diverso da paziente a paziente per effetto dell'interazione tra ambiente e difetto genetico nonché con gli ulteriori polimorfismi genetici di cui ciascuno è portatore. È evidente, per esempio, che, nelle persone con sindrome di Down, le alterazioni anatomiche delle prime vie aeree (quelle da cui originano anche le apnee ostruttive del sonno) e il deficit immunitario interagiscono aumentando il numero e la gravità delle infezioni soprattutto a carico dell'orecchio medio con conseguenze più che sommarie sulla funzione uditiva. Tuttavia, nei processi che causano il deficit uditivo concorre pesantemente anche l'ambiente con l'inquinamento, la presenza di allergie e di errati stili di vita (sovrappeso, esposizione a fumo di sigaretta, attività fisica). Diventa ancora più difficile, allora, costringere in un rapporto causa effetto il difetto genetico, le alterazioni anatomiche e il deficit immunologico. Al di là delle cause genetiche, le cause ambientali che intervengono nelle primissime età della vita – soprattutto in utero – finiscono per condizionare la differenziazione di molteplici organi e tessuti e danno luogo in ultima analisi a espressioni fenotipiche di multimorbilità. Basti l'esempio classico del virus della rosolia che, contratto in gravidanza, dà origine alla sindrome della rosolia congenita con cardiopatia, sordità neurosensoriale, microcefalia, cataratta bilaterale e retinopatia associati spesso agli esiti di una grave meningoencefalite. Gravi patologie complesse risultano anche da volontarie modificazioni dell'ambiente fetale come si osserva nell'assunzione materna di alcool, responsabile non solo della sindrome feto-alcolica,

ma di un'ampia gamma di disturbi del comportamento, o da carenze nutritive primitive o secondarie come si osserva nei difetti del tubo neurale causati da carenza di acido folico.

Oggi assai più rilevante in termini epidemiologici è l'espressione fenotipica della prematurità, in particolare dei nati di peso inferiore a 1500 g (*very low birth weight*, VLBW), che oggi sopravvivono nella misura del 20% circa quando il peso è compreso tra i 500 e i 600 g fino a un massimo del 90% e più quando il peso è compreso tra 1250 e 1500 g. La multimorbilità cronica cui vanno incontro i bambini nati VLBW è funzione inversa del peso alla nascita e può comprendere microcefalia con ritardo mentale e diplegia spastica, limitazioni da più a meno gravi della vista e dell'udito, displasia broncopolmonare con le sequele e le complicanze che la caratterizzano, sindrome dell'intestino corto, cirrosi epatica e ipostaturalità.

Il numero di bambini e ragazzi con malattie croniche complesse è in costante crescita. Sebbene non si disponga di dati epidemiologici solidi a livello nazionale, in base agli studi condotti in altri Paesi industrializzati si calcola che il 15% circa dei soggetti in età evolutiva soffra di una malattia cronica. In Italia il loro numero dovrebbe aggirarsi intorno a 1.500.000. Complessivamente, sono designati con l'acronimo CSHN (*Children with Special Health care Needs*) indicando come CMC (*Children with Medical Complexity*) quelli di loro che soffrono di gravi limitazioni funzionali e/o che dipendono per la sopravvivenza da supporti tecnologici.

La crescita costante del numero di bambini e ragazzi con malattie croniche è legata quasi totalmente alla sopravvivenza, cui si è fatto cenno, di bambini affetti da condizioni genetiche e acquisite che fino a non molti anni or sono morivano o sopravvivevano al più per un periodo di tempo assai breve. Oggi, grazie ai progressi della biomedicina e della chirur-

gia, la maggioranza di queste persone raggiunge l'età adulta e spesso diventa anziana. Questo incremento dell'aspettativa di vita testimonia la grandezza e i limiti della biomedicina riduzionistica: siamo in grado di salvare la vita a molti bambini che un tempo morivano, ma non siamo in grado di guarirli. Abbiamo trasformato condizioni un tempo rapidamente mortali in malattie croniche. Si aggiunge quindi alla multimorbilità la dimensione della cronicità che – come emerge sempre più chiaramente dal follow-up di questi bambini – consente a sua volta l'espressione fenotipica differita del pleiotropismo genico. Difficile immaginare, fino a non molti anni addietro, che i tumori gastrointestinali e polmonari sarebbero diventati il problema medico centrale per un numero crescente di ragazzi e adulti con fibrosi cistica. Analogamente, quando l'aspettativa di vita delle persone con sindrome di Down era assai più breve, non era immaginabile che il 50% circa dei sessantenni con sindrome di Down soffrisse di morbo di Alzheimer. La cronicità finisce quindi con l'introdurre un ulteriore elemento di complessità con espressioni fenotipiche correlate all'età che non avrebbero potuto manifestarsi quando i soggetti con quadri di multimorbilità avevano una breve aspettativa di vita.

### Le malattie rare

Paradigmatico per un approccio euristico alla complessità in pediatria è l'ambito delle malattie rare: più di 7000 malattie diverse, ciascuna con un'incidenza inferiore a 1 per 2000 nati vivi, il 70% a esordio in età pediatrica, l'80% a eziologia genetica e il 65% invalidanti. Negli ultimi 20 anni, la capacità di diagnosticarle e assisterle ne ha cambiato la stessa epidemiologia: in Europa sono ora presenti 20 milioni di pazienti, circa 2 milioni in Italia e di questi ultimi 1,7 milioni

sono di età inferiore ai 16 anni. Nella maggior parte dei casi, la possibilità di rispondere ai loro bisogni assistenziali è fortemente limitata dalle scarse conoscenze in merito all'evoluzione clinica naturale e dalla difficoltà a investire, sviluppare e sperimentare farmaci dedicati a casistiche esigue. Questo complesso di aspetti limita frequentemente il trattamento alla cronicizzazione della malattia e al rallentamento della sua evoluzione nella continua ricerca del mantenimento e miglioramento della qualità di vita, obiettivo da sempre difficile da verificare e misurare e con un alto costo sociale. Nell'approccio alla complessità, la pediatria presenta il vantaggio, rispetto alla medicina dell'adulto e dell'anziano, di avere a che fare con "cluster naturali" (le sindromi) già identificati dall'ontologia classica. Tuttavia, e sempre per confronto con la medicina dell'adulto e dell'anziano, in età evolutiva è necessario individuare strategie diagnostico-terapeutiche e organizzare percorsi sanitari adeguati per cluster di pazienti numericamente assai limitati.

### L'approccio assistenziale

La "terapia genica" prospettata negli anni Ottanta come sicura e imminente soluzione per molte di queste condizioni ha trovato oggi una concreta e solida applicazione terapeutica solo per pochissime patologie. In tutte le altre, ne hanno decretato il fallimento l'interazione tra geni, la loro attivazione ed espressione in funzione dei vettori utilizzati e dell'ambiente e le difficoltà tecniche incontrate nella loro modificazione e manipolazione, a tacere della sicurezza intrinseca legata al trattamento stesso. La certezza di guarigione raggiunta nella maggior parte delle patologie pediatriche tradizionali (le malattie acute dell'ontologia classica) diventa speranza di guarigione nelle patologie complesse e varia anche in funzione del rapporto

geni-ambiente: da un lato impensabile nelle patologie cromosomiche come la sindrome di Down, Klinefelter, Edwards, dall'altro sicura in quelle mendeliane in cui sono determinanti i fattori ambientali come l'alimentazione per alcune malattie metaboliche.

Il pediatra deve prendersi cura del bambino e del ragazzo con multimorbilità cronica nell'interesse della sua persona, quindi anzitutto nel contesto della sua famiglia, individuando e condividendo le sue scelte e le sue priorità in modo da integrare con gli specialisti e i servizi coinvolti un percorso sociosanitario personalizzato. Tutti questi bambini e questi ragazzi, proprio per via della multimorbilità, necessitano, infatti, di un'assistenza multiprofessionale e multispecialistica integrata che sappia coinvolgere il bambino e la famiglia nella formulazione del piano di cura, quindi in tutte le scelte diagnostiche e terapeutiche. Approccio integrato perché non possiamo in alcun modo prescindere da una presa in carico globale del bambino ammalato e della sua famiglia. Se è vero che il fenotipo complesso non può essere ridotto a una semplice sommatoria delle morbilità che lo compongono, ne deriva che sarebbe del tutto inadeguato un semplice coordinamento degli apporti specialistici che vanno invece integrati in un approccio sociosanitario globale.

Questo approccio necessita ovviamente dell'indispensabile "*patient empowerment*" (che deve essere, al contempo, "*family empowerment*"), oggi grandemente facilitato dagli strumenti del web. Ma è necessario che aumenti l'impegno di tutte le Istituzioni per l'alfabetizzazione sanitaria, la pubblicazione trasparente delle misurazioni di outcome e il dialogo delle persone affette e delle loro famiglie con le equipe multidisciplinari integrate che si prendono cura dei loro problemi. L'impatto della multimorbilità cronica sull'inserimento sociale è talmente rilevante per il bambino e per il

ragazzo e il livello d'inserimento sociale condiziona così pesantemente la stessa compliance terapeutica che il percorso non può che essere sociale e al contempo sanitario. È indispensabile, peraltro, che il percorso sociosanitario comprenda e preveda ineludibili variazioni dell'intensità di cure necessarie per l'assistenza. Il bambino con atrofia muscolare spinale (*spinal muscular atrophy*, SMA) che presenta un'insufficienza ventilatoria cronica può andare incontro a una grave insufficienza respiratoria acuta in seguito a una "banale" infezione respiratoria virale e necessitare pertanto di ricovero in terapia semi-intensiva o intensiva. Peraltro, è altrettanto importante che questo bambino possa venire dimesso non appena le sue condizioni cliniche lo consentono per evitare il trauma psicosociale dell'ospedalizzazione, per scongiurare il rischio delle infezioni nosocomiali e per limitare il consumo di risorse sanitarie. La continuità assistenziale ospedale-territorio – uno degli snodi più fragili dell'attuale rete assistenziale pediatrica – è quindi essenziale per garantire efficacia ai percorsi sociosanitari personalizzati.

Uno dei problemi di più difficile approccio per la continuità assistenziale è rappresentato dalla "transizione": cresce il numero di ragazzi con multimorbilità cronica che diventano adulti e che necessitano quindi di passare dall'assistenza pediatrica a quella della medicina generale. Questa transizione è indispensabile perché il pediatra non è professionalmente preparato ad affrontare numerosi problemi sanitari tipici dell'età adulta come la gravidanza o le coronaropatie ischemiche. D'altro canto, poiché fino a pochi anni or sono la quasi totalità dei bambini con multimorbilità non arrivava certo all'età adulta, spesso il medico generalista non conosce né i quadri fenotipici né i percorsi sociosanitari delle persone con malattie croniche complesse, ancor meno se rare. Si consideri inoltre che, nell'ambito della stessa malattia rara, l'evolu-

zione clinica è diversa da un paziente all'altro in base al tipo di intervento terapeutico scelto e ai fattori ambientali. In questo scenario, la famiglia e il pediatra curante, rispettivamente “*care givers*” e “*case manager*” del paziente, sono i principali esperti di quella che è l'espressione di malattia in quel paziente specifico e delle sue necessità assistenziali e, senza un processo di trasferimento formale e condiviso, la transizione come ora troppo spesso si realizza, con il solo passaggio di documentazione clinica, costituisce un elemento di rischio per errori terapeutici, riacutizzazione di malattia e peggioramento della qualità di vita.

Proprio per via della sua intrinseca complessità, il problema è oggi affrontato con modelli diversi da Istituzioni che appartengono allo stesso sistema sanitario. Negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in molti Paesi del Nord Europa, coesistono così ospedali pediatrici che si sono dotati di programmi di transizione congiunta, in cooperazione con Dipartimenti di Medicina Interna, e altri ospedali pediatrici che operano la transizione al proprio interno, avendo dato vita a Dipartimenti di Medicina Interna. A livello di medicina delle cure primarie, è comunque evidente la necessità di affidare questi giovani adulti alle cure dei medici di medicina generale, prevedendo appositi programmi di formazione.

### La complessità in Diagnostica per Immagini e nella Radiologia Interventistica

La coesistenza di più patologie nello stesso individuo induce a richiedere la consultazione di molteplici figure professionali, con il conseguente rischio di interventi frammentari sul malato, mirati più alla risoluzione della singola patologia che alla gestione del malato nella sua globalità, con importanti ripercussioni anche sull'utilizzo delle risorse economiche e sanitarie. Anche il percorso

diagnostico-terapeutico-assistenziale di questi pazienti è spesso contrastante, rendendo difficoltosa la partecipazione del paziente stesso al processo di cura e contribuendo, al tempo stesso, all'aumento della spesa sanitaria.

Infatti, la frequente effettuazione di un gran numero di indagini di diagnostica strumentale, spesso di elevata tecnologia e complessità anche più volte ripetute nella stessa persona, porta al detrimento della qualità del servizio erogato, allo spreco di risorse e, nel caso di impiego delle radiazioni ionizzanti, anche a possibili rischi aggiuntivi per il paziente.

L'approccio diagnostico e terapeutico deve quindi essere diretto al paziente nel suo complesso e non alla singola malattia; per questo, occorre fornire le conoscenze e gli strumenti utili a identificare, nell'ambito di una visione “globale” dell'individuo malato, i determinanti che svolgono un ruolo chiave nell'influenzare lo stato di salute dell'individuo e il cui mancato riconoscimento andrebbe a minare l'equilibrio del paziente. A ciò si arriva mediante una strategia terapeutica e assistenziale multiprofessionale e personalizzata.

L'obiettivo comune è offrire ai malati “complessi” nuovi percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali, sempre più individualizzati, con la possibilità, inoltre, di usufruire di strutture in grado di prendere in carico l'individuo nel lungo termine, così da mantenere il paziente nel proprio ambiente di vita, prevenendone la disabilità e migliorandone la qualità di vita. Così facendo si garantirebbe sia la continuità assistenziale ospedale-territorio, sia l'integrazione degli interventi sociosanitari.

### Principi generali nella Diagnostica per Immagini

Per quanto riguarda la Diagnostica per Immagini, come già accennato, di fronte a un paziente che

presenta più morbilità si corre il rischio di richiedere un numero eccessivo di esami, talvolta superflui e non rispondenti a criteri di appropriatezza. Infatti, il "clinico", spesso il medico di medicina generale, nel tentativo di tenere sotto controllo ogni singola patologia da cui è affetto il paziente o per assecondare le richieste dello stesso paziente e dei suoi familiari, si affida a esami diagnostici di dubbia utilità, che spesso non aggiungono nulla a un esame clinico effettuato secondo le procedure standard e che, per di più, gravano sui costi sanitari. Lo scopo, infatti, non è quello di risolvere ogni singola patologia da cui è affetto il paziente, ma mantenere il paziente stesso in uno stato di equilibrio, cercando di migliorarne la qualità di vita.

Quale apporto, pertanto, dovrebbe dare l'imaging nella storia clinica di un malato con patologie ad andamento, molto spesso, cronico? La soluzione è ricorrere alla Diagnostica per Immagini solo se necessario; per esempio, quando l'esame clinico non fornisce informazioni utili a risolvere quadri clinici, per lo più acuti, che minano l'equilibrio, seppure precario, del paziente, oppure per la pianificazione di un intervento terapeutico, che può essere invasivo o mininvasivo, come si vedrà oltre.

L'impiego della Diagnostica per Immagini deve mirare non solo a identificare una determinata malattia in relazione ai suoi segni clinici, ma deve prendere in considerazione la persona nel suo complesso tenendo conto di tutti i fattori, compresi quelli ambientali. In tal modo non verrà ricercata esclusivamente la singola malattia, ma tutte le possibili condizioni patologiche di cui il paziente può essere portatore. Anche l'approccio diagnostico strumentale deve essere personalizzato, partendo dalle caratteristiche della persona affetta da una determinata malattia piuttosto che dalla malattia che affligge la persona.

Questa impostazione necessita di una particolare attenzione e competenza nell'impostare il percorso diagnostico-strumentale secondo criteri che valutino il tipo di paziente e la sua complessità. Andrà analizzato dal punto di vista sia tecnologico sia metodologico il più corretto iter. La realizzazione di tale obiettivo richiede una stretta collaborazione multidisciplinare e pluri-professionale, anche con strette interazioni tra specialisti e medici di medicina generale.

Le scelte adottate dovranno mirare a ottimizzare il rapporto tra il beneficio ottenuto in termini diagnostici e le risorse impegnate. Tali percorsi saranno necessariamente mirati al paziente con un approccio diagnostico individuale e con risultati facilmente trasferibili e oggettivizzabili per le scelte terapeutiche-assistenziali.

In altri termini, si devono prendere in considerazione, in modo specifico e approfondito, le cause della malattia e il loro determinarsi ed embricarsi, analizzando le motivazioni che determinano le condizioni della complessità dell'individuo. Bisogna esaminare ogni singola persona come tale e non la semplice manifestazione prevalente ed evidente del suo malessere, disagio e/o patologia. Si parte dal presupposto, in tali pazienti, di una condizione con alla base l'interazione di più componenti, ricercando non solo la causa più evidente del disagio/malattia, ma anche tutte le possibili interazioni con altre patologie. Infatti il loro eventuale mancato riconoscimento non consentirebbe l'analisi completa del paziente e di conseguenza scelte terapeutico-assistenziali incomplete, non risolutive e gravanti sul benessere del soggetto e della collettività.

Per quanto riguarda il trattamento, oltre alla terapia medica farmacologica, nella storia naturale del paziente complesso può rendersi necessario il ricorso a terapie invasive chirurgiche, che possono essere multiple e reiterate nel tempo. Tuttavia, tali inter-

venti, specie in questi pazienti, non sono esenti da complicanze, con prolungamento dei tempi di degenza e conseguente incremento dei costi.

Pertanto, ove possibile, è consigliato il ricorso a terapie mininvasive, che riducono i rischi per il paziente, sia legati all'intervento stesso sia all'anestesia generale, e che possono essere ripetute nel tempo.

### Imaging molecolare nel malato complesso

Nel paziente che si presenta con un quadro clinico complesso dovuto alla coesistenza di più condizioni morbose spesso la diagnosi non è immediata, ma tardiva o incompleta, comportando approcci terapeutici inappropriati. Negli ultimi anni il campo della ricerca biomedica è stato caratterizzato dallo sviluppo di nuove tecniche di diagnosi particolarmente avanzate, raggruppate sotto il nome di Imaging Molecolare, che si propongono di identificare e quantificare *in vivo* processi biologici e biochimici a livello cellulare e sub-cellulare.

L'Imaging Molecolare utilizza radiofarmaci caratterizzati da elevata specificità al fine di diagnosticare le alterazioni molecolari che sottendono processi morbosi in fase ancora asintomatica e non rilevabile mediante le metodiche di imaging tradizionale. In particolare, la tomografia a emissione di positroni accoppiata alla TC (PET/TC) consente di ottenere la caratterizzazione *in vivo* delle modificazioni biochimiche tipiche di molte patologie. Attualmente, il radiofarmaco che trova un più vasto impiego clinico è il F-18 FDG, la cui utilità in campo oncologico è ormai validata da una solida esperienza clinica, ma che può essere di supporto alla diagnostica tradizionale anche in campo cardiologico, neurologico e nelle flogosi-infezioni.

Questo approccio funzionale-metabolico potrebbe risultare particolarmente utile dal punto di vista

clinico proprio nel malato complesso, che è spesso un anziano nel quale la coesistenza di patologie diverse rende la diagnosi difficile anche per una serie di modificazioni fisiopatologiche in organi e sistemi correlati all'età.

L'introduzione delle tecniche di Imaging Molecolare ha influenzato in modo significativo la pratica in oncologia e la PET/TC con FDG è diventata essenziale per la gestione di numerose patologie maligne, specie nella stadiazione dopo la diagnosi iniziale. Il suo ruolo nello staging di alcuni tumori ha già portato a cambiamenti sostanziali nelle scelte terapeutiche successive alla diagnosi. Inoltre, in pazienti con un elevato sospetto clinico di neoplasia e primitivo sconosciuto, la PET/TC è indagine utile per localizzare la sede di origine di queste lesioni maligne e programmare le più appropriate strategie terapeutiche. Nel follow-up dal paziente oncologico, dove spesso la radioterapia e la chirurgia alterano notevolmente l'anatomia locoregionale riducendo l'accuratezza diagnostica delle metodiche di imaging convenzionale, la PET/TC con FDG permette di monitorare i cambiamenti metabolici che avvengono durante il trattamento aumentando l'accuratezza nella valutazione precoce della risposta al trattamento.

Nelle infezioni protesiche l'imaging convenzionale è spesso limitato dopo artroplastica a causa degli artefatti; la PET con FDG, sebbene molto sensibile (91-100%), ha una specificità notevolmente inferiore ed estremamente variabile. Nella febbre di origine sconosciuta, la PET/TC con FDG permette di ottenere risultati utili alla diagnosi nel 50% dei casi, con un bassissimo numero di falsi positivi (circa l'1%). Le principali patologie riscontrate sono vasculiti, osteomieliti e malattie infiammatorie della pelvi, infezioni in pazienti immunodepressi (es. a livello dell'apparato respiratorio) e sindromi linfoproliferative.

Per un paziente con insufficienza cardiaca, verifi-

care se il cuore possa beneficiare di interventi di bypass o di uno stent è fondamentale per aumentarne la sopravvivenza. La PET/TC miocardica con FDG può fornire le informazioni necessarie per prendere le decisioni migliori nello stabilire il trattamento, per vedere se il tessuto cardiaco possa trarre beneficio dalla rivascolarizzazione.

Nel malato complesso l'incidenza di patologia su base neurodegenerativa può essere elevata. In questo tipo di patologie, la PET con FDG è accurata sia nella diagnosi di malattia di Alzheimer sia in altri tipi di demenze e pertanto può essere indicata nei pazienti che presentano deficit cognitivi.

Nell'era in cui la caratterizzazione genomica permette l'individuazione dei soggetti a rischio per una determinata malattia e il ruolo delle tecniche di imaging è fondamentale per creare percorsi diagnostici e terapeutici altamente personalizzati, l'imaging molecolare avrà certamente un ruolo sempre maggiore nel far sì che la "medicina personalizzata" possa essere sempre più largamente offerta ai pazienti, che oggi il più delle volte sono affetti non da singole malattie, ma da condizioni cliniche complesse.

### **La formazione e l'approccio organizzativo**

Il progressivo invecchiamento della popolazione e il progredire delle conoscenze mediche, sempre più dettagliate e orientate alla patologia, rendono necessario affrontare nella pratica quotidiana la complessità dell'essere di ogni individuo.

Si pone l'obbligo di fornire nuovi modelli che affrontino l'idea della complessità in modo strutturato, non essendo, finora, stati previsti in modo costante nella formazione universitaria di base e successiva e nella gestione pratica dei percorsi diagnostico-strumentali.

Nella Diagnostica per Immagini tale obiettivo appare di non complessa realizzazione. Infatti l'evol-

uzione tecnologica, il miglioramento delle tecniche di studio e il sempre maggiore utilizzo di tecniche di diagnostica "pan-esploranti" possono consentire il raggiungimento di tali obiettivi. Tuttavia, appare necessario prevedere un modello organizzativo e un maggiore ampliamento delle conoscenze correlate con le condizioni di multimorbilità o in soggetti in situazioni di fragilità.

Già la formazione medica e delle professioni sanitarie di base fornisce un bagaglio di conoscenze teoriche che consentono di riconoscere e trattare, nella sua interezza, il malato con pluripatologie. La formazione medica specialistica, per la sua strutturazione in Diagnostica per Immagini, permette il raggiungimento di competenze teorico-pratiche nei vari ambiti delle patologie umane. Non è complesso, pertanto, ipotizzare da parte del personale così formato la capacità di mettere in correlazione le proprie conoscenze partendo dall'individuo e non dalla singola malattia. È però necessario un modello organizzativo che metta al centro il malato con le varie competenze specialistiche mediche e assistenziali in un unico team multidisciplinare che preveda uno sviluppo sistematico dei vari settori. In questo ambito, e con la costante interazione delle varie competenze, sarà possibile, partendo dal soggetto, capire caso per caso quale snodo decisionale sia più adatto. In altri termini, l'approccio integrato consentirà di uscire da un tecnicismo esasperato per andare verso un approccio strutturato sul paziente ed efficace in termini di risultati e utilizzo di risorse. L'interazione costante e le scelte adottate in equipe rappresentano la metodologia unica da perseguire. Tali concetti devono essere patrimonio dei formatori e trasferiti ai discenti al fine di consolidare in questi ultimi le capacità di affrontare le nuove necessità della popolazione che, in numero sempre crescente, evolve verso la patologica complessità del corpo e della mente.

## Modello strutturale-organizzativo

Individuate le cause e i bisogni degli ammalati cronici, fragili e complessi, è necessario mantenere un flusso costante di informazioni tra la fase diagnostica e le scelte terapeutico-assistenziali mediante il ritorno costante dei risultati curativi e riabilitativi all'equipe multidisciplinare e ai vari specialisti secondo le proprie competenze. Tale aspetto vede la necessaria presenza di un medico che sia il punto di riferimento del paziente e che, idoneamente formato, fornisca i *feedback* utili a migliorare la funzionalità e le competenze nell'ambito dei team multidisciplinari. In tal modo saranno possibili anche la verifica della qualità delle azioni intraprese e un miglioramento continuo delle conoscenze.

In tal modo sarà possibile favorire anche l'accesso a prestazioni strumentali con un approccio idoneo e mirato sul singolo individuo.

Anche le singole equipe operative, quale per esempio quella della Diagnostica per Immagini, devono essere strutturate, organizzate e gestite per processi. Partendo dalla peculiarità del paziente, il team sarà composto da medici specialisti nell'area della diagnostica per immagini, tecnici di radiologia medica, infermieri e personale di supporto opportunamente formato per rispondere concretamente alle specifiche dinamiche correlate allo stato di salute della singola persona.

Per garantire tali premesse la migliore organizzazione della Diagnostica per Immagini appare quella dipartimentale. Il Dipartimento dovrà avere interazioni funzionali continue e dirette tra ospedale e territorio. L'intento sarà favorire la maggiore fruibilità e l'accesso alle strutture territoriali di diagnostica strumentale decongestionando l'ospedale e realizzando un ambiente più idoneo per tali pazienti. A tale proposito si citano le "Linee guida per l'istituzione delle Unità di Diagnostica per Im-

magini Territoriali – UDIT" realizzate dalla Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) nel 2012 (<http://www.sirm.org/sottositi/management/>).

A differenza dell'ospedale, in cui si può creare un filo diretto tra il "clinico" e il radiologo, così da realizzare un iter diagnostico appropriato per il singolo caso, spesso i medici di medicina generale si trovano nella condizione di dover scegliere da soli, senza una figura di riferimento con cui consultarsi, gli esami di Diagnostica per Immagini. A tal fine, sarebbe utile l'istituzione di un numero verde al servizio della Medicina del Territorio, così da realizzare una perfetta integrazione ospedale-territorio. Il paziente, evitando di sottoporsi a esami inutili e fuorvianti, avvertirebbe in tal modo minore disagio legato all'incertezza sul suo stato di salute e il Servizio Sanitario Nazionale e quello Regionale si gioverebbero di una razionalizzazione della spesa.

Nonostante oggi si disponga delle più moderne tecniche di diagnostica strumentale mediante l'imaging (morfologico, funzionale e metabolico) e di specifiche competenze professionali, l'obiettivo deve essere quello di un utilizzo razionale delle risorse.

L'organizzazione di tutte le attività diagnostiche, comprese quelle mininvasive (es. biopsie percutanee guidate), in modo dipartimentale consente tale tipo di gestione anche nel "paziente complesso".

È auspicabile che ciascun centro realizzi percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali preferenziali per tali pazienti con un continuo monitoraggio degli outcome ottenuti.

A scopo semplicemente esemplificativo e non esaustivo si riportano alcuni esempi di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali:

- pazienti con problemi cardiovascolari: spesso essi sono affetti contemporaneamente da ipertensione, diabete, ridotta funzionalità renale, per i quali è necessario realizzare percorsi diagnostici condivisi da professionisti con diverse e specifiche competenze; pazienti con epato-

patie croniche: devono essere seguiti da equipe multidisciplinari (epatologi, radiologi, chirurghi ecc.) che affrontano e discutono periodicamente dei casi clinici di maggiore complessità. I percorsi diagnostici e terapeutici condivisi devono essere preferenzialmente espletati all'interno della stessa equipe e struttura sanitaria, i risultati discussi ulteriormente per la condivisione delle successive scelte terapeutiche. I centri, per tale tipo di pazienti, devono disporre delle apparecchiature e professionalità per l'effettuazione di tutte le opzioni diagnostiche e terapeutiche (chirurgia, trapianto, termoablazione percutanea, crioablazione, laser-terapia, chemioembolizzazione, TIPS), in modo da prendere in carico complessivamente i pazienti e completare non solo l'iter diagnostico, ma anche offrire tutte le scelte terapeutiche;

- valutazione della patologia osteoporotica in condizioni sia di cronicità sia di subacuzie: essa richiede la disponibilità di apparecchiature di diagnostica mediante l'imaging [mineralometria ossea computerizzata (MOC), risonanza magnetica (RM) anche sotto carico e tomografia computerizzata (TC)] e delle competenze specialistiche multidisciplinari che permettono di gestire il paziente in modo completo. Il *feed-back* tra le varie componenti l'equipe deve essere organizzato in modo che le scelte terapeutiche (di tipo medico o nei casi più gravi mediante terapie mininvasive: vertebroplastica ecc.) possano essere effettuate senza eccessivo dilazionamento dei tempi e senza la necessità di rivolgersi presso altre strutture.

La realizzazione strutturale e organizzativa di Unità Funzionali Multidisciplinari permette il trattamento del "paziente complesso" nella sua interezza, evitando in tal modo comportamenti contrastanti che possono incrementare il rischio di duplicazioni diagnostiche e terapeutiche.

Tale aspetto, importante anche nell'economia gestionale della struttura, nel caso di patologie croniche, è di primaria importanza anche per evitare di ostacolare la partecipazione del paziente al percorso di cura e migliorare la qualità delle prestazioni di diagnosi e cura.

Anche nella fase delle scelte terapeutiche l'equipe multidisciplinare deve essere in grado di individuare le strategie terapeutiche più adatte per il singolo caso. La disponibilità, oltre che di competenze professionali e di attrezzature di chirurgia tradizionale, anche di terapie mininvasive agevola la possibilità di scegliere in modo idoneo il trattamento migliore per ogni paziente. Un ruolo significativo lo riveste la Radiologia Interventistica grazie alla possibilità in fase sia diagnostica sia terapeutica di offrire prestazioni in pazienti complessi con un minore rischio di complicanze e in molti casi con un'ospedalizzazione di ridotta durata.

### Il malato complesso oncologico

I pazienti neoplastici rappresentano una categoria importante nell'ambito del "malato complesso" perché sviluppano problemi acuti che sono conseguenza della malattia, della terapia o di entrambe e necessitano di una risposta diagnostica e clinica urgente. Il problema si sta facendo sempre più comune in relazione all'aumento delle neoplasie nei pazienti anziani associate sempre più spesso a una precedente situazione di comorbidità (*Figura 4.1*).

L'impatto economico del malato complesso oncologico è sensibile nell'ambito della spesa sanitaria pubblica e aumenta in maniera esponenziale quando alla situazione di base (multimorbilità) si associa una neoplasia (*Figura 4.2*).

Diventa pertanto fondamentale una gestione integrata della situazione clinica in cui partecipano a diverso titolo figure cliniche, quali per esempio oncologi e specialisti in Diagnostica per Immagini.

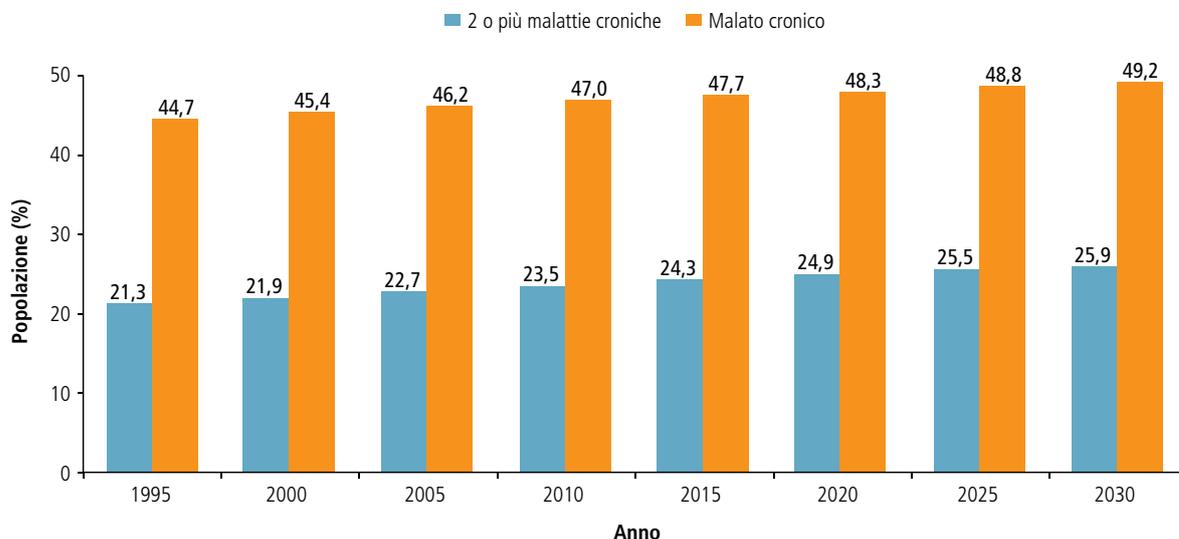


Figura 4.1 Popolazione con malattie croniche (Anni 1995-2030) [Fonte: Wu et al. RAND, ottobre 2000].

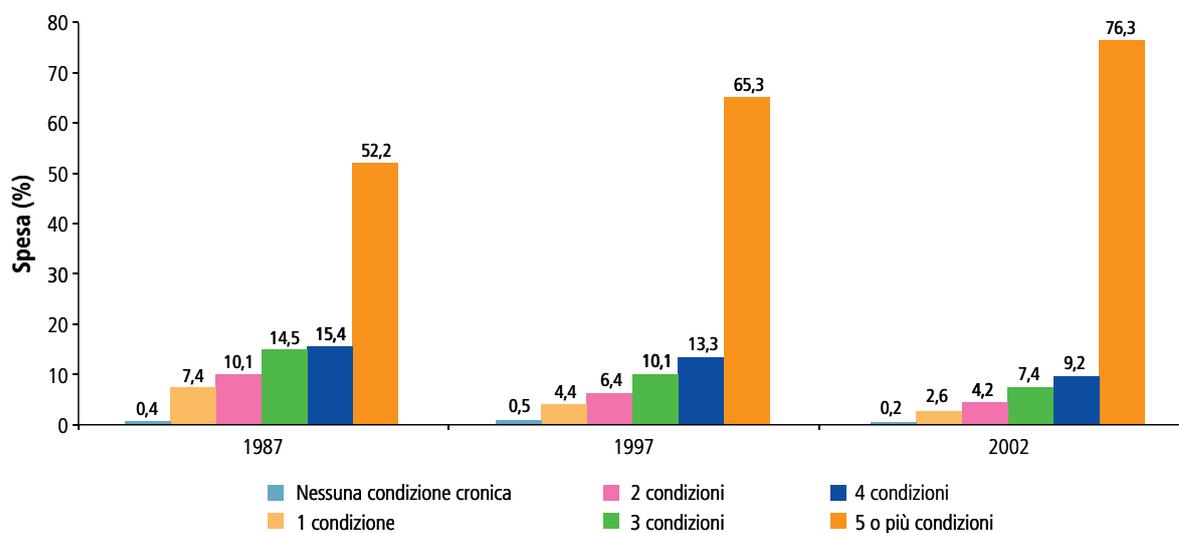


Figura 4.2 Spesa per le malattie croniche (Anni 1987, 1997, 2002) [Fonte: Thorpe et al. 2006].

Un aspetto significativo del problema è l'accesso del malato complesso oncologico alle cure ospedaliere tramite il Dipartimento di Emergenza. Da evidenze in letteratura si evince come circa il 25% dei malati oncologici acuti complessi acceda alle cure tramite il Dipartimento di Emergenza.

Occorre che medici e familiari siano preparati a gestire il paziente in emergenza. Da ciò deriva la necessità di creare, almeno in alcune strutture ospedaliere e universitarie selezionate, Unità Operative dedicate alla gestione integrata dei malati complessi oncologici in cui sia possibile la valuta-

zione sistematica dei possibili rischi nel percorso terapeutico che può in ogni istante portare al bisogno di terapie urgenti.

Un problema che emerge in maniera preponderante nella pratica clinica è la mancanza di informazioni sulla complessa storia clinica/chirurgica/terapeutica del malato complesso oncologico con particolare riguardo alle terapie eseguite e in corso, agli esami di Diagnostica per Immagini e alle procedure di Radiologia Interventistica.

Le informazioni sul "percorso neoplastico" devono essere disponibili 7/7 e h24, possibilmente su un supporto informatico. Quello che spesso avviene attualmente è che queste informazioni sono gestite dai familiari e spesso i clinici non hanno accesso in tempo reale alle informazioni in situazioni in cui il fattore tempo è spesso determinante. Questo è un aspetto di particolare interesse per la Diagnostica per Immagini, in cui il confronto con gli esami precedenti può indirizzare subito verso l'esame diagnostico più appropriato per risolvere il problema clinico con risparmio economico e facilità nella gestione del paziente.

In mancanza di uno specifico supporto informatico può essere anche utile individuare un familiare responsabile che faccia da interfaccia con il personale sanitario.

Da risultati dell'*England Cancer Network* (2010-2011) su 262 pazienti afferenti a 16 ospedali e a 2 centri oncologici che hanno risposto a un questionario sono particolarmente interessanti i seguenti dati:

- il 59% dei pazienti oncologici acuti complessi si è rivolto all'ospedale più vicino;
- il 20% nella fascia oraria notturna, tra le 20 e le 8;
- il 68% era già in terapia oncologica (chemioterapia o radioterapia);
- il primo contatto si è verificato con personale non specializzato;

- il 25% non ha avuto immediatamente una terapia corretta;
- il 50% aveva già sintomi da 2-3 giorni;
- nel 16% dei casi le informazioni ai sanitari sono state fornite dal paziente stesso o dai parenti.

In questo scenario la Diagnostica per Immagini è al centro di un complesso network che comprende i rapporti paziente/famiglia, oncologo medico/infermiere, terapista del dolore/internista, fisioterapista, dietologo, assistente sociale/volontari. Infatti, tutte le succitate figure professionali si rivolgono alla Diagnostica per Immagini come elemento iniziale e discriminante per valutare lo stato attuale del paziente, la sua evoluzione clinica e le possibili opzioni terapeutiche.

È compito fondamentale dello specialista in Diagnostica per Immagini rispondere alle esigenze cliniche in maniera mirata utilizzando le tecnologie più idonee per non sprecare tempo e risorse con esami inutili e costosi. Chi si occupa del malato complesso oncologico deve avere conoscenze consolidate non solo nella diagnostica ma anche nella clinica per interfacciarsi con l'oncologo parlando la stessa lingua. La refertazione deve essere parimenti dedicata a rispondere globalmente alle problematiche cliniche.

In pratica, nell'organizzazione della gestione del malato complesso oncologico sarebbe auspicabile avere:

- Unità Operative organizzate alla gestione del malato complesso oncologico;
- specialisti in Diagnostica per Immagini con competenze della gestione del malato complesso oncologico;
- scheda sanitaria con tutte le informazioni sul paziente.

### Monitoraggio della qualità

La validità dell'intero processo e in particolare di quello diagnostico-strumentale deve essere costan-

temente monitorata in tutte le sue fasi con indicatori di qualità. È opportuno realizzare un manuale in cui tutti i processi siano catalogati, illustrati nel dettaglio e siano indicati per ciascuno di essi gli indicatori più appropriati. A titolo esemplificativo, questi ultimi devono riguardare la soddisfazione degli utenti e i reclami, il clima organizzativo, l'appropriatezza clinica, le modalità assistenziali, i tempi relativi ai vari processi funzionali, i percorsi clinico-assistenziali, le interazioni con il territorio ecc.

Tali misurazioni sono importanti per garantire la qualità del processo e valutare univocamente quanto l'organizzazione riesca a raggiungere standard prefissati o quanto si discosti da essi. Qualora nelle attività si ravvisino una ridotta o non corrispondenza agli obiettivi prefissati, vanno analizzate le cause con l'intento di rimuoverle e riportare i processi agli standard previsti in un processo di continuo miglioramento della qualità. Il coinvolgimento e la discussione nelle equipe dei risultati e dell'eventuale discostamento da essi devono essere uno degli obiettivi di riferimento per le verifiche interne ed esterne alla struttura. In tal modo sarebbe anche possibile ipotizzare un ulteriore miglioramento delle attività o l'individuazione di nuove priorità su cui agire.

### **Radiologia Interventistica**

La Radiologia Interventistica è oggi di aiuto nella risoluzione di molteplici condizioni cliniche che possono riscontrarsi in modo non irrilevante nel paziente complesso.

Per esempio, nell'ambito delle malattie cardiovascolari, prima causa di morte nei Paesi industrializzati, sono disponibili numerose procedure terapeutiche minivasive applicabili anche in regime di acuzie. In alcuni centri, le malattie steno-occlusive dei vasi, legate prevalentemente all'atero-

sclerosi, possono avvalersi di procedure di angioplastica e del posizionamento di stent radiologici o cardiologici.

Anche l'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori del paziente diabetico, associata a un alto rischio di amputazione degli arti e, di conseguenza, a disabilità e aumentata mortalità legata all'intervento stesso, può essere trattata con interventi minivasivi. L'impiego di specifiche competenze, attrezzature e organizzazione permette il trattamento mediante procedure di Radiologia Interventistica endovascolare, in molti casi rivascolarizzando gli arti inferiori.

L'ipertensione arteriosa, altro importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, può essere oggi motivo di trattamento mediante procedure minivasive. Fino a poco tempo fa queste erano dirette al trattamento dell'ipertensione secondaria legata a stenosi dell'arteria renale mediante posizionamento di stent, in anestesia locale e con una degenza ridotta a 2-3 giorni. Recentemente, anche l'ipertensione arteriosa essenziale è stata oggetto di trattamento mediante l'ablazione dei plessi nervosi perirenali con ripristino della regolare pressione arteriosa. Tale intervento è rivolto a quei pazienti con ipertensione resistente a terapia medica con 3 o più farmaci.

Nell'ambito della patologia oncologica, molti centri sono attrezzati per il posizionamento di sistemi di infusione centrale, con procedure percutanee che vengono di norma effettuate in regime di ricovero diurno. La patologia neoplastica degli organi parenchimatosi si avvale, inoltre, di tecniche ablative percutanee (termoablazione con radiofrequenza, laser, crioablazione ecc.).

Proprio della Radiologia Interventistica è anche il trattamento degli episodi ischemici cerebrali (Stroke Unit) che possono essere trattati anche con un approccio endoluminale locoregionale ampliando i tempi per la terapia fibrinolitica e mi-

gliorando le possibilità di ridurre le complicanze dell'insulto ischemico cerebrale. Nell'ambito della prevenzione dell'ictus cerebrale è possibile impiantare stent carotidei, in caso di stenosi critica, consentendo al paziente di ridurre il rischio di complicanze, oltre al maggior numero di restenosi, legate all'intervento chirurgico di endoarterectomia. Il trattamento con finalità sia preventiva sia terapeutica nel paziente con ictus ischemico è reso spesso complesso dalla frequente associazione con altre patologie. In particolare esiste una stretta correlazione tra ictus ischemico e patologie cardiache, come ampiamente riportato dalla letteratura scientifica. Nella gestione del paziente con ictus ischemico acuto risulta quindi essenziale considerare la possibile coesistenza o insorgenza di disturbi cardiologici, tra cui l'infarto miocardico acuto, l'insufficienza cardiaca congestizia, le aritmie e la morte improvvisa, la cui prognosi è fortemente legata alla tempestività dell'intervento. Inoltre, alterazioni del tracciato ECG si possono verificare nel 15-70% dei pazienti con ictus acuto, in particolare in caso di emorragia sub-aracnoidea o intracerebrale. Le aritmie cardiache, in particolare la fibrillazione atriale, possono associarsi all'ictus, raggiungendo la massima incidenza nelle prime 24-48 ore dall'esordio dell'ictus, aumentando considerevolmente il rischio di morte. Pertanto, il monitoraggio ECG continuo è indicato durante tutto l'arco delle prime 48 ore per rilevare aritmie potenzialmente pericolose, in particolare in pazienti con cardiopatie preesistenti, storia di aritmie, pressione arteriosa instabile, elementi dell'esame obiettivo suggestivi d'insufficienza cardiaca, alterazioni dell'ECG di base e nei casi in cui siano coinvolti i territori profondi dell'arteria cerebrale media e in particolare la corteccia insulare. In caso di insufficienza cardiaca clinicamente conclamata è indicata l'esecuzione dell'ecocardiogramma transtoracico. Costituiscono una controindicazione al tratta-

mento fibrinolitico la presunta embolia settica, una condizione di endocardite infettiva nota, una presunta pericardite e la presenza nota di trombo da infarto acuto miocardico (IMA) recente.

Frequentemente il paziente, soprattutto se anziano, presenta una condizione di encefalopatia vasculogenica preesistente all'evento ictale oppure essere già stato soggetto a precedente ischemia: quest'ultima eventualità, qualora si fosse verificata nei 3 mesi precedenti o abbia lasciato esiti invalidanti, costituisce una controindicazione al trattamento fibrinolitico; analogamente per quanto riguarda la presenza di patologie neurologiche degenerative e invalidanti.

Un altro fattore clinico di complessità nel paziente colpito da ictus è dato dalle patologie polmonari che determinano una condizione d'insufficienza respiratoria con ipossia, la quale incide negativamente anche sull'evoluzione dell'ischemia cerebrale in quanto favorisce una sua maggiore estensione. A tale riguardo è pertanto necessario il monitoraggio dello stato d'ipossia con l'emogasanalisi o in stato di desaturazione alla pulsiossimetria (saturazione  $O_2 < 92\%$ ), riservando l'ossigenoterapia ai casi di documentata ipossia.

Un'ulteriore comorbilità, presente nell'80% dei pazienti con ictus cerebrale, è l'ipertensione arteriosa. Tale condizione è importante ai fini del trattamento: infatti una pressione arteriosa sistolica (PAS)  $> 185$  mmHg e una pressione arteriosa diastolica (PAD)  $> 110$  mmHg costituiscono una controindicazione al trattamento fibrinolitico.

Anche il diabete costituisce una comorbilità che incide sulle scelte terapeutiche, poiché valori di glicemia di base  $< 50$  mg/dl o  $> 400$  mg/dl rappresentano una controindicazione per la fibrinolisi. Analogamente è controindicata la fibrinolisi nei pazienti con ictus che presentano una diatesi emorragica con *International Normalized Ratio* (INR)  $> 1,7$ .

Qualunque condizione clinica (neoplasie, grave insufficienza renale, respiratoria, epatica, altro) che a giudizio del medico riduca significativamente l'aspettativa di vita a breve termine del paziente con ictus costituisce una controindicazione al trattamento fibrinolitico.

Nel paziente con ictus, oltre alle considerazioni relative a comorbidità associate, bisogna considerare la possibilità di insorgenza nell'immediato periodo post-ictale di complicanze tra cui: ipertermia, iper- o ipotensione, complicanze infettive (soprattutto urinarie e respiratorie), trombosi venosa profonda, edema cerebrale ed emorragia cerebrale.

Un'altra affezione comune nel paziente complesso, spesso legata all'età e causa, a volte, di grave disabilità, con conseguente incremento dei costi sociosanitari, è la patologia degenerativa della colonna vertebrale. Anche in questo caso è possibile attuare strategie terapeutiche mininvasive, spesso in regime di day hospital, volte a stabilizzare la colonna in caso di fratture (vertebroplastica, cifoplastica ecc.) o a ridurre il dolore legato a fenomeni compressivi in caso di patologia discale (nucleoplastica, iniezione di O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>, discectomia percutanea ecc.).

### Considerazioni finali

Questo modello organizzativo-gestionale della diagnostica strumentale permette di valutare nella sua interezza il "paziente complesso", non solo per le comorbilità o multimorbilità, ma anche per quelle condizioni non legate alla malattia che ne possono ostacolare l'accesso e influenzare negativamente la gestione del paziente. In altri termini, il "paziente complesso" deve essere valutato nella sua interezza, non può essere impiegato un approccio settoriale sulla singola malattia, ma bisogna tenere conto di tutte le interazioni, cliniche e non cliniche (situazione sociale, ambientale ecc.) e dei rapporti tra di loro. Si passa da una concezione malattia-cen-

trica a una in cui il paziente diviene l'obiettivo prioritario dell'azione sanitaria.

### La complessità della malattia dolore

Il dolore può essere apparentemente riconosciuto solo come un sintomo di molte malattie. In realtà, esso da puro sintomo deve essere sempre considerato come elemento di attivazione di fattori endocrini, neurovegetativi e psichici che determinano un complesso fenomenologico estremamente complesso. Tale complessità è causa del fatto che il dolore è sempre correlato ad alterazioni cliniche, psichiche e funzionali dei pazienti determinando un peggioramento multidimensionale dell'outcome del paziente.

Il trattamento del dolore, quindi, richiede la valutazione globale non solo della fisiopatologia che lo sta sostenendo, ma anche di tutti quei sistemi che da esso sono alterati. Nell'approccio di tale malattia è quindi necessaria la stretta relazione tra diverse figure professionali che possano aiutare a ridurre tale complessità nei suoi minimi termini, in modo da poter ottenere la reale risoluzione di tale malattia.

Tale complessità è sempre presente sia quando il dolore è acuto (vedi paragrafo successivo), sia quando è cronico (vedi paragrafo successivo). Esempio classico è il dolore postoperatorio, il cui trattamento specifico deve essere assolutamente inserito in un percorso multidimensionale della gestione perioperatoria. Infatti, non solo il dolore è in grado di per sé di peggiorare l'outcome del paziente (il paziente con dolore è più a rischio di sviluppare effetti collaterali), ma anche la stessa terapia del dolore è in grado di modificare l'outcome del paziente (la gestione con tecniche di anestesi loco-regionali permette un più rapido recupero e un migliore profilo immunitario del paziente).

È inevitabile, quindi, che vi debbano essere modelli

di gestione (vedi paragrafo successivo, Legge 38/2010) specificatamente dedicati al dolore acuto e al dolore cronico in modo da poter gestire tale patologia nel suo complesso e nel suo continuo divenire (maggiore efficacia e minori effetti collaterali). Infine, bisogna considerare che la malattia dolore è molto più frequente nella popolazione anziana. L'associazione tra dolore e "fragilità" del paziente anziano richiede ancora una maggiore attenzione alla gestione di tale patologia. Infatti, è necessario porre attenzione sia alla possibile interazione, farmacocinetica e farmacodinamica, dei diversi farmaci utilizzati, sia a quanto la malattia dolore, se non correttamente trattata, possa peggiorare molto velocemente la salute del paziente (es. il paziente anziano con dolore non si muove e aumenta il rischio di frattura di femore, oppure il paziente con dolore al movimento è a maggiore rischio di caduta).

Quindi, la complessità della malattia dolore deve essere affrontata attraverso una sua migliore classificazione, una maggiore attenzione all'identificazione dei complessi meccanismi fisiopatologici causa del dolore, e, infine, come trattare tale patologia dal punto di vista sia organizzativo sia farmacologico.

### Classificazione

Il dolore è definito dalla IASP (*International Association for the Study of Pain*) come "un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata a un danno tissutale attuale o potenziale, o riferita in tali termini". Tale definizione riconosce, quindi, che la sensazione dolorosa è soggettiva e che il comportamento assunto di fronte a tale esperienza possa essere radicalmente differente da individuo a individuo senza comunque pregiudicare il fatto che la sensazione esiste.

Dal punto di vista clinico, quindi, tale definizione riconosce il fatto che il dolore esiste ogni qual

volta il paziente lo lamenta con una chiara implicazione medico-legale; per esempio negli Stati Uniti, proprio sulla base di tale definizione, un'indicazione medica alla partoanalgesia è la semplice richiesta di tale metodica da parte della donna partorienti poiché sta avvertendo dolore.

È evidente, però, che, vista la complessità della problematica, tale definizione possa creare un problema clinico e tassonomico, in quanto alla soggettività del sintomo non sempre corrisponde un'oggettività di risposta e manifestazione clinica, soprattutto nel dolore cronico ove i sistemi di reazione (sistema neurovegetativo) non reagiscono più al sintomo dolore. Infatti, in caso di dolore acuto vi sono reazioni neurovegetative molto ben definite, mentre nel dolore cronico si fa riferimento, oltre che alla sintomatologia comunicata dal paziente, a reazioni comportamentali non ben oggettivabili. Negli ultimi anni molti tentativi sono stati fatti per riuscire a oggettivare tale esperienza rendendola meno arbitraria tramite studi di neuroimaging.

Il dolore ontogeneticamente ha un ruolo fondamentale nella preservazione dell'integrità di un individuo, in quanto lo protegge da ogni elemento nocivo interno e/o esterno, rappresentando il nostro "campanello d'allarme" dell'aggressione all'omeostasi dell'individuo. Il dolore è, quindi, la manifestazione clinica di un evento elettrico neurologico molto complesso, che ha il fine di avvertire l'organismo che vi è un elemento nocivo (interno o esterno) che sta pregiudicando l'omeostasi del paziente, ovvero la "salute del paziente" nella sua complessità (*dolore acuto*). Per tale motivo, ogniqualvolta si attiva il sistema che conduce tale evento elettrico (sistema nocicettoriale), nello stesso momento si attivano tutti quei sistemi che stimolano l'organismo a reagire all'"aggressione" subita. Tale reazione è mediata dal sistema nervoso ortosimpatico causando un'iperattività adrenergica (au-

mento della pressione arteriosa, frequenza cardiaca, vasocostrizione ecc.). È ovvio, quindi, che lo scarso controllo del dolore acuto abbia ripercussioni non solo sulla sofferenza dell'individuo, ma anche sul suo stesso outcome. A volte, però, la lesione è tale da superare le capacità di guarigione del soggetto o comunque determina/ha determinato cambiamenti tali per cui il dolore persiste indipendentemente dalla causa che lo ha generato e dura nel tempo determinando una reazione di stress cronico nel paziente con conseguenze molto negative (riduzione dell'attività fisica e psichica del soggetto con allontanamento dal contesto sociale e aumento di incidenza di patologie correlate all'inabilità quali osteoporosi e aumento dell'incidenza di fratture, depressione, alterazioni ormonali ecc.). In questo caso il dolore diviene una vera e propria malattia a se stante (*dolore cronico*) che deve essere trattata in modo specialistico.

Pertanto, possiamo considerare la sintomatologia dolorosa in due distinte tipologie: dolore acuto e dolore cronico. Generalmente tale distinzione viene erroneamente fatta in base a un criterio temporale (da quanto tempo dura la lesione), ma, in realtà, è necessario distinguerli in base alla possibilità di risolvere la causa che genera il sintomo doloroso. Pertanto, il dolore deve essere classificato in questo modo:

- *dolore acuto*: dolore "fisiologico", segnala un allarme per una lesione in atto che deve essere riparata. Esso perdura fino al perdurare della causa che lo genera, essendo una corretta risposta di adattamento dell'organismo, essenziale per prevenire l'aggravarsi della lesione o del danno;
- *dolore cronico*: dolore "patologico", in cui il meccanismo che ha suscitato il sintomo ha superato le capacità di riparazione dell'organismo e non è più correggibile o non esiste più pur permanendo la sintomatologia algica.

## Neurofisiopatologia

La sensazione dolorosa possiede alcune peculiarità che la differenziano da ogni altro tipo di sensibilità: essa, infatti, è caratterizzata da un tono affettivo, da una localizzazione poco definita, da una più lunga persistenza ed è accompagnata da reazioni riflesse finalizzate all'allontanamento dello stimolo. La complessità neurofisiologica del dolore è alla base della complessità di tale malattia.

Tale sensazione è costituita da un messaggio elettrico che dalla periferia viene veicolato alla corteccia cerebrale attraverso almeno tre neuroni: dalla periferia al midollo, dal midollo al talamo e dal talamo alla corteccia (diverse aree corticali contemporaneamente).

La via dolorosa si articola quindi in quattro componenti fondamentali: nocicezione (conduzione dello stimolo doloroso dalla periferia sino a livello della corteccia), sensazione, sofferenza e comportamento. Le ultime tre componenti avvengono a livello corticale e caratterizzano l'interindividualità della risposta del paziente.

Il terapeuta del dolore, quindi, può modulare il segnale doloroso prevalentemente agendo sulla nocicezione mediante farmaci e terapie interventistiche, senza però dimenticare come le altre tre componenti siano determinanti nell'influenzare il risultato terapeutico. La nocicezione, a sua volta, può essere divisa in tre momenti ben distinti: trasduzione (il segnale fisico lesivo viene tramutato in segnale elettrico nervoso dal nocicettore/nervo), conduzione (il segnale viene condotto dalla periferia al centro) e modulazione (a livello midollare e talamico, dove vi sono le sinapsi tra i diversi neuroni della via nocicettiva il segnale può essere inibito e/o amplificato).

Lo stimolo algogeno, applicato al tessuto periferico, attiva i nocicettori (meccanici, termici, polimodali), costituiti dalle terminazioni nervose di neuroni

sensitivi primari (cellule pseudounipolari), i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali e nel ganglio di Gasser, annesso al nervo trigemino. I nocicettori sono recettori aspecifici attivabili da diversissimi elementi anche contemporaneamente. Nella diagnosi è necessario, quindi, capire l'elemento/gli elementi che stanno attivando la via e come i vari elementi si integrano tra loro. Vi sono due diverse classi di fibre afferenti che veicolano la sensazione algogena dalla periferia al midollo spinale: le *fibre A $\delta$* , di piccolo diametro e poco mielinizzate che veicolano gli impulsi trasmessi dai nocicettori termici e meccanici (sensazione di dolore acuto di tipo puntorio e del *break-through pain*), e le *fibre C*, di piccolo diametro e amieliniche, che veicolano gli impulsi generatisi nei recettori polimodali.

Entrambi questi tipi di fibre, dopo essere entrate nel midollo spinale, si suddividono in più rami prendendo sinapsi in diverse lamine delle corna posteriori.

È fondamentale, però, sottolineare come l'inibizione midollare del dolore mediata dai circuiti interneuronali midollari tra primo e secondo neurone, su cui agiscono anche gli oppioidi, avvenga prevalentemente per le fibre C e non (se non a elevati dosaggi) sulle fibre A $\delta$ .

Dopo tale sinapsi, le vie, tramite le quali questi segnali giungono ai centri superiori, sono prevalentemente cinque con differenti funzioni e diverse reazioni neurovegetative associate:

- *tratto spinotalamico*;
- *tratto spinoreticolare*;
- *tratto spinomesencefalico*;
- *tratto spinocervicale*;
- infine, poche fibre dalle lamine III e IV proiettano al nucleo gracile e cuneato del bulbo. Dai nuclei talamici si ha poi una proiezione diffusa alle varie aree corticali superiori in modo tale che, oltre alla percezione sensitiva del dolore, l'impulso

algogeno abbia anche una componente affettiva e partecipi, insieme al sistema diffuso, allo stato di vigilanza.

Infine, è importante ricordare che dai centri superiori partono vie discendenti inibitorie, di tipo serotoninergico e noradrenergico, ed eccitatorie, di tipo serotoninergico, che terminano a livello spinale sui neuroni nocicettivi, con un'azione modulatrice tramite circuiti locali del corno dorsale mediano. L'attivazione di tali vie, per esempio tramite farmaci che inibiscono il *reuptake* della serotonina e noradrenalina (come gli antidepressivi o come alcuni oppioidi che agiscono anche sul *reuptake* della noradrenalina come tapentadolo, o il *reuptake* della noradrenalina e serotonina come tramadolo), pertanto, può contribuire a ridurre il dolore acuto e (soprattutto) cronico in modo multimodale.

Dal punto di vista tassonomico neurofisiopatologico si distinguono fondamentalmente due tipologie di dolori: il dolore nocicettivo e il dolore neuropatico.

Il *dolore nocicettivo* nasce da un evento lesivo periferico d'intensità sufficiente a stimolare i nocicettori; lo stimolo è mediato da fibre C amieliniche. Solitamente esso è correlato all'estensione del danno tissutale. Il dolore nocicettivo è a sua volta suddiviso in *somatico* (causato dall'attivazione dei nocicettori somatici: dolore ben definito e ben localizzabile) e *viscerale* (causato dall'attivazione dei nocicettori viscerali: dolore mal definito e poco localizzabile). Il dolore nocicettivo risponde bene ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) [soprattutto quando l'infiammazione è la causa della stimolazione nocicettoriale], paracetamolo e oppioidi deboli e forti.

Il *dolore neuropatico*, invece, viene definito come dolore dovuto a una disfunzione del sistema somatosensoriale. In tale condizione si includono tutte le sindromi algiche acute e croniche, in cui si riscontri un danno delle strutture nervose peri-

feriche e centrali e vi sia la concomitante presenza di segni neurologici sensitivi positivi e negativi. In accordo con la IASP il dolore neuropatico viene classificato, in base alla sede della lesione, in *dolore neuropatico periferico*, se nasce da danni o disfunzioni del primo neurone (cellula a T), e *dolore neuropatico centrale*, se origina da lesioni o disfunzioni a carico del sistema nervoso centrale. Il dolore neuropatico risponde prevalentemente a farmaci antidepressivi e antiepilettici, anche se gli oppioidi possono essere, anche in questo caso, un farmaco molto utile. Negli ultimi anni, vi è sempre maggiore attenzione a una specifica condizione di dolore neuropatico periferico definito “dolore neuropatico localizzato”. Si tratta di una sindrome dolorosa che, sebbene confinata in una “limitata” area del corpo, è causa di malattia estremamente complessa e con importanti correlati clinici, come per esempio il dolore postherpetico. L'importanza di tale sindrome deriva dal fatto che il suo riconoscimento può portare a scegliere trattamenti topici (capsaicina 8% o lidocaina 5%) molto efficaci con riduzione al minimo degli effetti collaterali sistemici, una delle barriere più importanti nell'affrontare tale malattia complessa.

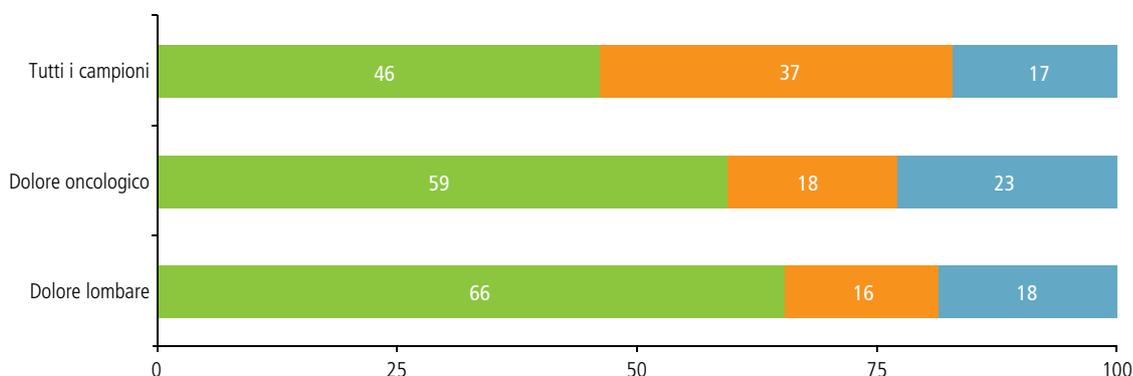
Infine, negli ultimi anni si sta affermando sempre più una nuova entità nosologica chiamata dolore misto (*mixed pain*), che cerca di includere tutte quelle dolorose croniche in cui a vario titolo è presente sia dolore neuropatico sia dolore nocicettivo. Infatti, sebbene la distinzione tassonomica in dolore neuropatico e nocicettivo presenti notevoli vantaggi clinici e di ricerca, molto spesso nella pratica quotidiana la malattia dolore è molto più complessa e dinamica. In tali situazioni non è facilmente riscontrabile un dolore neuropatico o nocicettivo, ma le due componenti possono essere presenti al contempo a diverso titolo. Per esempio, durante una lesione di un nervo il dolore può essere sostenuto anche dall'infiammazione correlata

del perinervio oppure in alcuni casi di dolore nocicettivo puro (artrosi) può essere presente un concomitante dolore neuropatico centrale definito sensibilizzazione midollare. La necessità di tale nuova classificazione deriva dal fatto che quando copresenti i due dolori sono estremamente correlati e molto spesso si devono scegliere farmaci che possano modulare entrambi i meccanismi fisiopatologici. Il termine “dolore misto” è stato utilizzato per la prima volta da Cherny nel 1994 e successivamente da Baron e Binder nel 2004 per classificare lombalgie complesse. Tale definizione, quindi, aiuta a classificare e comprendere meglio la fisiopatologia della complessità “malattia dolore”.

In letteratura è riportato che l'incidenza del dolore misto raggiunge il 40% dei pazienti con dolore oncologico e il 65% dei pazienti con lombalgia cronica. Recentemente, in un lavoro retrospettivo (dati presentati al Congresso IMPACT Firenze 2013) su una coorte di 249 pazienti con dolore cronico oncologico e non oncologico che assumono oppioidi forti, è stato valutato che il dolore misto è presente nel 66% dei pazienti con lombalgia e nel 59% di quelli con dolore cronico oncologico (Figura 4.3). In pratica, considerando l'intero campione di pazienti, circa 4 pazienti su 10 nella nostra pratica clinica quotidiana sono affetti da un dolore di tipo misto.

### Epidemiologia del dolore complesso

In una ricerca di Breivik et al. pubblicata nel 2006 si è evidenziato come in Europa il dolore cronico interessa il 19% (26% in Italia) della popolazione adulta (decine di milioni di persone) con grave peggioramento della qualità di vita e aumento della morbilità. Langley ha evidenziato che, considerando Regno Unito, Francia, Spagna, Germania e Italia, 49,7 milioni di persone riferiscono un dolore: 11,2 milioni dolore severo e 29,4 milioni do-



**Figura 4.3** Percentuale di pazienti con dolore misto (verde), nocicettivo (arancione) o neuropatico (azzurro) in tutti i pazienti e nei pazienti stratificati per tipo di dolore.

lore moderato ( clinicamente significativo). Tale problematica diviene ancora più importante nei pazienti con patologia tumorale, in quanto l'80% di tali pazienti prova dolore severo e debilitante, soprattutto negli ultimi stadi della malattia.

È altresì ben dimostrato che la complessità del dolore cronico si riflette in un aumento dell'accesso ai servizi sanitari, del consumo di farmaci (vedasi, per esempio, la correlazione che può instaurarsi tra depressione e dolore cronico) e in una riduzione della capacità lavorativa (assenteismo e "presenteismo").

Infine, il dolore è sicuramente un elemento clinico e sociale che complica la gestione del paziente che accede alle cure palliative. In questo setting il dolore assume un significato ancora più importante in quanto esso può generare ulteriore angoscia nel paziente al termine della propria vita.

Per migliorare sempre più l'approccio corretto alla complessità della "malattia dolore" (acuta o cronica) sono necessari due elementi: un'organizzazione ospedaliero-territoriale e legislativa che dia al paziente le possibilità di essere curato e al medico di curare adeguatamente e una sempre maggiore conoscenza sia dei meccanismi che generano il dolore sia dei conseguenti farmaci/tecniche invasive che possono controllarlo.

Il primo aspetto è sicuramente garantito in Italia dalla Legge 38/2010, riconosciuta anche dall'ONU come importante atto legislativo utile a implementare la terapia del dolore.

La Legge 38/2010, infatti, "**tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore**", definisce e distingue la "terapia del dolore" dalle "cure palliative", identifica **reti nazionali territoriali** (progetto "Ospedale-Territorio senza dolore") per le cure palliative e la terapia del dolore, **obbliga** (unica al mondo) a **riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica** di tutti i pazienti ricoverati in strutture sanitarie, identifica **nuovi percorsi formativi universitari** (master di II livello) per la formazione del personale sanitario (medici, infermieri e psicologi) in terapia del dolore e cure palliative.

### Rilevazione e monitoraggio del dolore

Il dolore, sebbene soggettivo, deve essere sempre oggettivato per poter misurare come il nostro intervento riduca la complessità di tale malattia. Tale valutazione, quindi, deve partire dall'identificazione non solo dell'intensità del dolore, ma anche delle sue caratteristiche semantiche (come il paziente "sente il dolore": formicolio, scossa, lama

di coltello, crampo ecc.), dove viene avvertito, come si manifesta nel tempo (continuo, episodico ecc.) e se associato a particolari movimenti/situazioni, come esso sia associato a effetti collaterali e come affligga la qualità di vita del paziente.

Vista la complessità di tale patologia esistono due categorie di scale per valutare e monitorare il dolore:

- *scale monodimensionali*: quantificano l'intensità del dolore;
- *scale multidimensionali*: quantificano come il dolore affligga varie dimensioni del paziente.

Nella scelta di scale monodimensionali si deve sempre cercare di utilizzare scale validate, quali la scala analogico visiva o *Visual Analogue Scale* (VAS) [il dolore viene registrato su una linea lunga 10 cm con o senza tacche a ogni centimetro alle cui estremità vi è l'assenza di dolore e il peggiore dolore immaginabile] o la scala di valutazione numerica o *Numerical Rating Scale* (NRS), scala numerica in cui il paziente assegna al proprio dolore un punteggio da 0 a 10, ove 0 indica l'assenza di dolore, mentre 10 il peggiore dolore immaginabile. Nel caso dell'utilizzo di NRS con punteggio da 0 a 10 si considera dolore lieve se compreso tra 1 e 3, moderato tra 4 e 6, grave tra 7 e 10. Un'ulteriore scala è rappresentata dalla scala numerica verbale (*Verbal Numeric Scale*, VNS) in cui il paziente descrive l'intensità del suo dolore con quattro aggettivi: assente, lieve, moderato e severo/grave.

Il dolore è sempre quantificabile con scale appositamente validate anche in popolazioni come i neonati, i bambini e i pazienti con demenza.

Le scale multidimensionali, invece, permettono di indirizzare la diagnosi sul tipo di meccanismo che genera il dolore (es. *Pain Detect*) o sulla sua semantica (es. il *McGill Pain Questionnaire* o la Scala di Galer) o su come il dolore affligga la qualità della vita del paziente limitando le attività del soggetto (es. *Brief Pain Inventory*).

## Diagnosi del dolore

Il dolore deve quindi essere riconosciuto come una "malattia complessa" in cui il trattamento è secondario a una corretta diagnosi del meccanismo fisiopatologico che lo sottende.

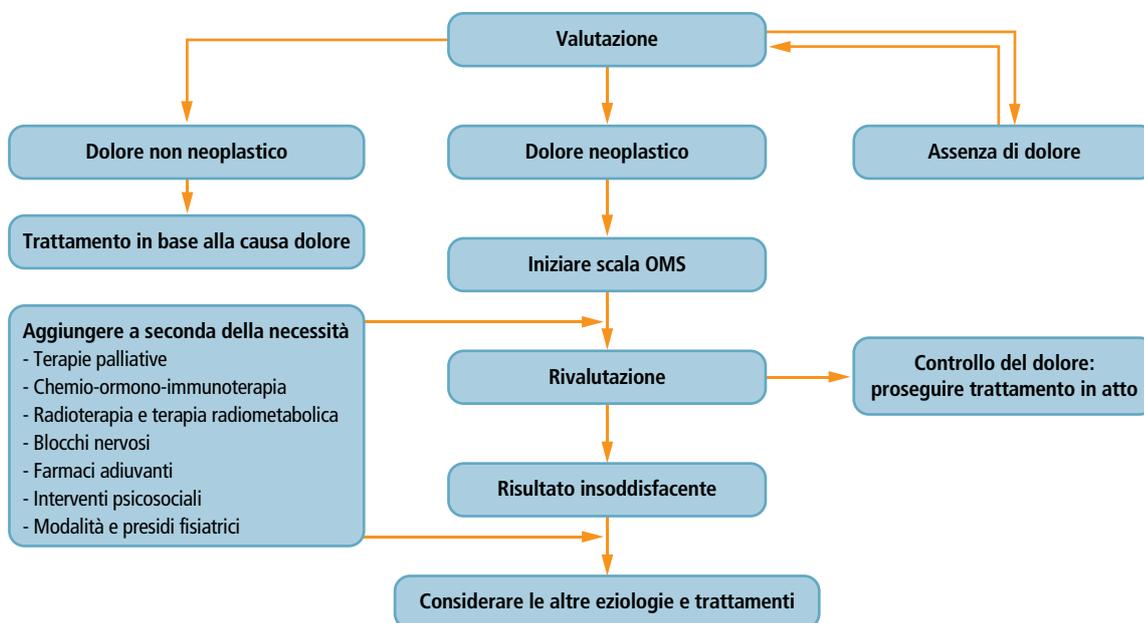
Nel caso in cui ci si trovi di fronte a un dolore acuto bisognerà indirizzare tutti gli sforzi diagnostici e terapeutici verso la causa che mantiene tale sintomatologia. Nella maggior parte dei casi in tali situazioni vi è un'importante componente infiammatoria che deve essere trattata con farmaci che riducano tale infiammazione. Qualora, però, il dolore non si risolva, nonostante si stia correttamente trattando la causa, sarà necessario utilizzare anche analgesici che permettano di modulare il dolore fintanto che esso si mantiene.

Nel caso in cui, invece, si tratta di un dolore cronico, la causa che ha generato tale dolore non è più risolvibile o il dolore è ormai indipendente da quella causa, pertanto bisognerà modulare il segnale algico con farmaci che riducano la trasduzione, la conduzione e la modulazione.

In questo caso diventa fondamentale capire se vi è una lesione delle fibre nervose con un semplice esame obiettivo valutando tutto il sistema somatosensoriale: fibre C (caldo), fibre A delta (freddo) e fibre A beta (tatto). L'esame permetterà di vedere se vi sono segni negativi (ipoestesia) o positivi (iperestesia o allodinia). Qualora si fosse in presenza di un dolore neuropatico bisognerà utilizzare farmaci che possano modulare la disfunzione del sistema somatosensoriale causa del dolore lamentato dal paziente.

## Dolore nel paziente con tumore

In Italia circa la metà dei pazienti con tumore lamenta dolore e tale percentuale aumenta al 70% considerando solo quelli con patologia tumorale avanzata.



**Figura 4.4** Flow-chart per il trattamento del dolore nel paziente con tumore.

La Legge 38/2010 riconosce sia il diritto alla cura del dolore di questi pazienti sia l'accesso a una rete integrata territoriale di cure palliative. Infatti, il paziente con tumore che lamenta dolore ha caratteristiche specifiche complesse non tanto nella fisiopatologia del dolore lamentato, quanto nella gestione di tutte le problematiche (funzione respiratoria, nutrizione, comorbidità, compenso psicologico ecc.) che possono essere contemporaneamente presenti e che devono essere gestite in modo integrato (cure palliative).

La cura del dolore, invece, deve seguire lo stesso percorso diagnostico-terapeutico che si segue nel paziente con dolore cronico non oncologico. Nella scelta dei farmaci bisogna porre molta attenzione alle possibili interazioni farmacologiche fra i trattamenti antitumorali e i farmaci analgesici (vedi i seguenti Capitoli), in quanto molti chemioterapici agiscono a livello dei citocromi alterando quindi la risposta dei farmaci analgesici scelti.

Rimane, comunque, molto importante che in

questi pazienti si seguano le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): prescrivere una terapia analgesica a orari fissi, in base alle caratteristiche del tipo di dolore e del tipo di paziente, che riesca a controllare il dolore in maniera stabile tutta la giornata. Deve essere sempre prevista una dose di analgesico che il paziente possa assumere al bisogno (solitamente quando il dolore valutato con NRS è > 4). Nel caso si utilizzino oppioidi è utile impiegare, come dose "rescue", un farmaco oppioide a rapido rilascio in una posologia corrispondente a un quinto della dose totale giornaliera di oppioide assunta, somministrabile al massimo 4 volte al giorno. Raffaelli ha recentemente proposto un'interessante flow-chart diagnostico-terapeutica che facilita l'approccio al paziente con tumore che ha dolore (Figura 4.4).

Infine, nel paziente con tumore è necessario che si discrimini il dolore di base del paziente (magari ancora non adeguatamente controllato da una te-

rapia efficace) dal *breakthrough cancer pain* (BTcP), che deve essere considerato “un’esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata-elevata, che insorge sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o di intensità lieve”. La differenziazione di queste due tipologie di dolore è fondamentale, in quanto permette di modulare la terapia con farmaci o formulazioni diverse; per esempio formulazioni a lunga emivita per il dolore costante e farmaci a brevissimo *onset* (*rapid onset opioids*, ROO) e rapida emivita per BTcP. Mercadante et al. hanno pubblicato una serie di raccomandazioni per la corretta diagnosi e gestione di tale problematica che necessita assolutamente di una sua specifica e indipendente terapia. È fondamentale che il dolore di base sia adeguatamente controllato prima di porre diagnosi di BTcP. Il trattamento va prescritto a seconda che il BTcP sia spontaneo o non volontario (farmaco assunto all’inizio dell’episodio) o prevedibile o procedurale (farmaco assunto prima che l’evento previsto si verifichi). Vista la sua farmacocinetica (*onset* in 30-45 minuti), la morfina orale può essere quindi raccomandata solo per il trattamento di episodi che si instaurano lentamente, prevedibili o procedurali, della durata di oltre 60 minuti. In tutti gli altri casi, nel BTcP le formulazioni transmucosali (bucali o per via nasale) di fentanyl sono molto più indicate, in quanto ottengono un rapido controllo di tale dolore e hanno una rapida emivita.

### Farmaci utilizzati nella terapia del dolore

Alla fine del secolo scorso l’OMS ha pubblicato le Linee guida per il trattamento del dolore identificando tre livelli di intervento terapeutico a seconda dell’intensità della sintomatologia dolorosa: FANS/paracetamolo ± adiuvanti per dolore lieve,

oppioidi deboli ± adiuvanti per dolore moderato e oppioidi forti ± adiuvanti per dolore severo. L’idea alla base di tale indicazione era semplificare l’approccio terapeutico in base all’intensità del dolore lamentato.

Negli ultimi anni tale scala viene criticata per tre motivi:

- la decisione terapeutica non è guidata dalla complessità del meccanismo fisiopatologico alla base del dolore lamentato ma, erroneamente, solo dall’intensità del sintomo;
- la distinzione tra oppioidi deboli e oppioidi forti può portare erroneamente a considerare i primi più sicuri dei secondi. Infatti, tale definizione non tiene conto del dosaggio utilizzato. Pertanto negli ultimi anni, qualora sia indicato un farmaco oppioide, in molti casi si preferisce iniziare con oppioidi forti a basso dosaggio nel dolore cronico sia oncologico sia non oncologico;
- non si considera in modo appropriato la possibile interazione tra diversi farmaci analgesici e tra questi e gli altri che il paziente sta assumendo per altre problematiche cliniche contestuali.

### FANS

Tali farmaci agiscono come antinfiammatori, antipiretici e analgesici tramite l’inibizione delle cicloossigenasi (COX), enzimi deputati alla sintesi delle prostaglandine, prostaciline e trombossani (mediatori molto importanti nel processo infiammatorio) a partire dall’acido arachidonico. Sono farmaci molto efficaci, quando è prevalente la componente infiammatoria. Tutti i FANS sono classificati, a seconda di quanto siano in grado di bloccare le COX-1 (costitutive), o le COX-2 (indotte durante infiammazione e quindi più specifiche per il trattamento del dolore infiammatorio), in non selettivi (bloccano sia COX-1 sia COX-2) e COX-2 selettivi (bloccano solo COX-2). Tra i

farmaci non selettivi vi è un ampio range di selettività maggiore per COX-1 (come ketoprofene) o COX2 (come diclofenac).

Tali farmaci presentano molti effetti collaterali a livello gastrico (soprattutto i FANS più selettivi per le COX-1), renale (insufficienza renale) e cardiovascolare; anche il sanguinamento è un effetto collaterale importante indotto dai FANS non selettivi per le COX-2.

Poiché tali farmaci hanno un'indicazione nel dolore acuto e cronico ogni qualvolta vi sia presente infiammazione, è indicato scegliere farmaci che abbiano una selettività maggiore verso le COX-2 o COX-2 selettivi (come celecoxib ed etorixocib, quest'ultimo ancora più selettivo per COX-2 del precedente), che sono maggiormente espresse durante i processi infiammatori.

Pertanto, è opportuno che tali farmaci vengano utilizzati in questa patologia complessa in modo molto specifico e non in base all'intensità del dolore. Appare utile seguire, soprattutto nei pazienti anziani, le raccomandazioni proposte da Barber: utilizzarli se presente un meccanismo infiammatorio; se si utilizzano FANS non selettivi, prediligere quelli con emivita più breve e meno selettivi per le COX-1; utilizzare la dose più bassa possibile sfruttando il più possibile il loro effetto antinfiammatorio; non utilizzare contemporaneamente COX-2 inibitori e FANS non selettivi; ricordare che l'utilizzo della maggior parte dei FANS non selettivi (tranne diclofenac e ketoprofene) può ridurre e/o antagonizzare l'efficacia cardioprotettiva dell'acido acetilsalicilico; se non si ottiene un miglioramento del dolore nei primi giorni, riconsiderare la terapia.

### **Paracetamolo**

Il paracetamolo rappresenta il farmaco analgesico più utilizzato come prima linea di trattamento per il dolore lieve/moderato artrosico e muscolosche-

letrico. Esso è un debole inibitore delle cicloossigenasi a livello centrale e agisce come antipiretico e analgesico. Quando utilizzato alle dosi raccomandate (per sicurezza mai superiore ai 4 grammi al giorno) questo farmaco è sicuro e con scarsa tossicità epatica, renale e gastrointestinale, anche se nell'anziano si deve porre particolare attenzione al possibile danno epatico. La tossicità epatica si manifesta quando si superano le capacità metaboliche di tale organo o se il paziente sta assumendo farmaci che bloccano il citocromo che metabolizza il paracetamolo (CYP3A4 e CYP2E1). Esistono studi che evidenziano che l'associazione cronica di paracetamolo e FANS possa aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

### **Oppioidi**

#### *Meccanismo d'azione*

Il loro effetto si manifesta a livello midollare e corticale emulando quello dei peptidi *oppioidi endogeni* (endorfine), che normalmente vengono rilasciati dopo stimolo stressogeno (come il dolore). I recettori oppioidi sono presenti in concentrazioni maggiori nelle corna dorsali del midollo spinale. Pertanto, il principale effetto analgesico si manifesta a tale livello dove vengono attivati circuiti interneurali inibitori della sinapsi tra primo neurone (prevalentemente Fibra C) e secondo neurone. Inoltre, gli oppioidi agiscono anche con la stimolazione a livello del grigio periacqueduttale del Nucleo del Rafe Magno, attivando vie inibitorie discendenti serotoninergiche e noradrenergiche, e con la modulazione affettiva della percezione del dolore. Negli ultimi anni si sta cominciando a valutare anche un loro effetto inibitorio periferico a livello dei tessuti infiammati, ma il reale valore clinico di tale effetto è ancora da definire. Gli oppioidi possono essere somministrati attraverso vie diverse e dopo l'assorbimento si legano

a proteine plasmatiche localizzandosi a livello di tessuti parenchimatosi molto perfusi (polmoni, fegato, milza, reni), dei muscoli (in concentrazione minore), del tessuto adiposo (prevalentemente quegli più lipofili) e del cervello (in concentrazione minore a causa della barriera ematoencefalica).

### *Differenti formulazioni disponibili in Italia*

Vista la complessità del sistema recettoriale oppioide, vi sono diverse formulazioni di oppioidi con differente potenza rispetto alla morfina. Dal momento che nel trattamento cronico con tali farmaci è spesso indicato lo *switch* tra un farmaco e l'altro, è necessario conoscere bene l'equipotenza fra tali farmaci.

Gli oppioidi attualmente disponibili sono:

- *codeina*: disponibile in associazione con il paracetamolo. La potenza analgesica di tale farmaco è 1/10 di quella della morfina. La codeina rappresenta un profarmaco, in quanto per poter essere attiva deve essere convertita a livello epatico a morfina dal CYP2D6. Il 7-10% della razza caucasica (1-2% della razza asiatica) non ottiene un'adeguata analgesia dalla codeina in quanto possiede un genotipo (lento metabolizzatore) per cui non può trasformare la codeina in morfina. Al contrario, una bassa percentuale di persone, essendo rapidi metabolizzatori, può quindi sviluppare effetti collaterali anche a bassi dosaggi di codeina. Visto il metabolismo con il CYP2D6 bisogna porre attenzione a utilizzare questo farmaco contemporaneamente ad altri farmaci inibitori/attivatori di tale citocromo;
- *tramadolo*: è un farmaco di sintesi che associa un'azione oppioide a un'azione centrale mediata dall'inibizione del *reuptake* della serotonina e noradrenalina. Ha una potenza di circa 1/10 della morfina. Anche il tramadolo è metabolizzato dal CYP2D6 e può presentare pro-

blematiche cliniche in pazienti con anomalie dell'attività enzimatica di tale citocromo;

- *morfina*: farmaco di riferimento della categoria degli oppioidi. È somministrabile per diverse vie: orale, sottocute (potenza analgesica 2 volte maggiore della dose per via orale), endovenosa (potenza analgesica 3 volte maggiore della dose per via orale), peridurale (potenza analgesica 10 volte maggiore della dose endovenosa) e subaracnoidea (potenza analgesica 10 volte maggiore della dose peridurale). La morfina viene metabolizzata, per il 90%, a livello epatico in morfina 6 glucuronide (metabolita attivo e più potente della morfina stessa) e morfina 3 glucuronide (metabolita inattivo e secondo alcuni responsabile degli effetti tossici), entrambe escluse per via renale. È quindi importante valutare bene la funzionalità renale ed epatica dei pazienti anziani che devono assumere tale farmaco, in modo da evitare eventuali accumuli e conseguenti effetti collaterali;
- *ossicodone*: due volte più potente della morfina. In Italia è presente in commercio in forma orale anche in associazione con paracetamolo (325 mg). Inoltre, esiste in commercio anche l'associazione ossicodone/naloxone (in rapporto 1:0,5) che risulta ugualmente efficace della formulazione contenente solo ossicodone, ma con minori effetti collaterali gastrointestinali quali stipsi. Il metabolismo epatico viene effettuato principalmente dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP2D6;
- *tapentadolo*: è un farmaco con azione sia oppioide sia di inibizione del *reuptake* della noradrenalina, pertanto è indicato sia nel dolore nocicettivo sia nelle sindromi dolorose in cui è presente una componente neuropatica. Ha un rapporto di equipotenza di 50:10 rispetto a ossicodone, ma minori effetti collaterali ga-

strointestinali. Non ha nessuna interazione con i citocromi epatici;

- *idromorfone*: è quattro/cinque volte più potente della morfina e ha un ottimo profilo farmacocinetico visto che non ha nessuna interazione con i citocromi epatici. In Italia è disponibile in formulazione *slow release* nelle 24 ore;
- *fentanyl*: circa 100 volte più potente della morfina. Essendo molto più lipofilo della morfina, si presta alla somministrazione per via transdermica (25 µg/h corrispondono a circa 60 mg/die di morfina per os) e per via intramuscolare (buccale o nasale) per il controllo del "breakthrough cancer pain" nel paziente con tumore. È metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 e la sua clearance epatica e renale è lievemente ridotta nella popolazione anziana;
- *buprenorfina*: circa 75 volte più potente della morfina. È un agonista-antagonista: agonista parziale sui recettori µ e antagonista dei recettori κ. È presente in formulazione transdermica (37,5 µg/h corrispondono a circa 60 mg/die di morfina per os);
- *metadone*: è un farmaco molto potente utilizzato in pazienti che sviluppano importante tolleranza agli oppioidi. Il suo profilo farmacocinetico e la lunga emivita rendono, però, tale farmaco molto poco maneggevole per personale non specializzato in terapia del dolore.

### Effetti collaterali

La malattia dolore richiede terapie a lungo termine e quindi nel trattamento con oppioidi bisogna porre molta attenzione agli effetti collaterali che possono causare la non aderenza del paziente alla terapia. Tale aspetto è molto importante nella valutazione della complessità del problema dolore. Gli effetti indesiderati legati all'assunzione di farmaci oppioidi comprendono:

- *stipsi*: rappresenta l'effetto collaterale più fre-

quente e più importante in pazienti in trattamento con oppioidi, divenendo spesso la causa della scarsa aderenza alla terapia di pazienti in trattamento cronico con oppioidi. È quindi necessario monitorare attentamente tale problematica con scale validate, quali per esempio il *Bowel Functional Index* (BFI), e scegliere attentamente quei farmaci oppioidi che hanno un migliore profilo di tollerabilità gastrointestinale;

- *assuefazione*: deriva dalla persistente attivazione dei recettori µ con risposta adattativa cellulare associata a variazione dei secondi messaggeri e internalizzazione dei recettori stessi. Si instaura dopo 2-3 settimane, soprattutto se le dosi utilizzate sono elevate e a intervalli brevi. Non c'è assuefazione a effetti quali miosi, convulsioni e stipsi;
- *dipendenza fisica*: alla sospensione del farmaco si crea crisi di astinenza, per "rimbalzo" degli effetti (rinorrea, lacrimazione, sbadigli, freddo, pelle d'oca, iperventilazione, ipertermia, midriasi, vomito, diarrea, ansia e ostilità) con intensità proporzionale al grado di abitudine. Se si somministra un oppioide, la sintomatologia si risolve. Tale problematica non si presenta se il farmaco viene sospeso lentamente;
- *dipendenza psichica*: nonostante sia l'effetto collaterale più raro, è quello che spaventa maggiormente operatori sanitari e popolazione, soprattutto a causa dei dati emergenti da studi americani, il cui background, però, comprende un consumo e un utilizzo di farmaci oppioidi molto diverso da quello europeo. In realtà, il paziente con dolore cronico ha un rischio minore di sviluppare dipendenza psichica all'oppioide;
- *alterazioni ormonali*: in alcuni casi il consumo cronico di oppioidi può portare ad alterazioni endocrine tiroidee e degli ormoni sessuali che possono essere corrette con trattamenti sostitutivi.

## Ripercussioni della terapia con farmaci oppiacei sulla capacità e possibilità di guidare veicoli a motore (art. 187 Codice della strada)

Un elemento molto importante nella valutazione dell'utilizzo di oppioidi è la loro influenza sulla capacità di guidare veicoli. In effetti, una delle difficoltà della terapia del dolore è dovuta al fatto che il piano terapeutico deve essere finalizzato al reinserimento anche sociale e lavorativo del paziente.

L'art. 187 del Codice della strada sanziona il conducente che guida sotto l'influenza di sostanze stupefacenti o psicotrope (elencate in un'apposita tabella redatta e costantemente aggiornata dal Ministero della Salute). Quindi, tale articolo definisce che per venire sanzionati devono essere contemporaneamente presenti due requisiti: l'assunzione di tali sostanze, verificabile tramite appositi test su matrici biologiche (es. urina, sangue), e l'alterazione dello stato psicofisico, determinabile da una valutazione effettuata dalle Forze dell'Ordine o da un medico.

Esiste diversa letteratura che dimostra come pazienti che assumono oppiacei, specie se in formulazioni *slow release* e quando la terapia è a regime, non presentino alterazioni dei riflessi tali da consigliare la sospensione della guida. In particolare, le conclusioni di uno studio condotto dalla Comunità Europea, denominato DRUID, evidenziano dati di non alterazione delle capacità attentive in pazienti che assumono oppiacei in formulazioni transdermiche o *slow release* per os, focalizzando al contempo l'attenzione su alcuni tipi di benzodiazepine, che hanno un'azione di alterazione delle capacità attentive del soggetto che le assume cronicamente. Conclusioni simili sono state ottenute da un ente indipendente denominato ICADTS, che ha effettuato una serie di test "on the road" su guidatori che assumevano diverse tipologie di far-

maci, stemperando l'assioma secondo il quale gli oppiacei forti presentano maggiori problemi di quelli deboli sotto questo aspetto.

Oltre a questo problema bisogna considerare come, invece, il dolore non trattato possa ridurre le performance alla guida e possa essere foriero di un potenziale pericolo. Infine, vi sono molti *trials* che evidenziano come il trattare il dolore con oppioidi migliori la funzione cognitiva in quanto il dolore stesso ha un effetto negativo maggiore sulla funzione cognitiva rispetto a quello possibile degli oppioidi.

### Problematiche emergenti

Il primo problema emergente è dovuto alla carente informazione dei medici non algologi che prescrivono i farmaci analgesici, nonché dei pazienti stessi riguardo l'art. 187 del Codice della strada e le problematiche a esso connesse; è opinione comune, inoltre, che la tabella ministeriale delle sostanze stupefacenti e psicotrope riguardi solo gli oppiacei e le sostanze illecite: in realtà il problema è di ben altra portata, in quanto svariate benzodiazepine sono comprese in tale tabella, per cui i guidatori che possono venire sanzionati a loro insaputa ammontano a milioni ogni anno in Italia. Il secondo problema è causato dal comportamento delle compagnie assicurative in caso di sinistro con colpa: la maggior parte delle compagnie prevede nelle proprie polizze di Responsabilità Civile Autoveicoli (RCA) la possibilità di esercitare il diritto di rivalsa in alcune circostanze, tra cui il sanzionamento dell'art. 187: ciò significa che un automobilista che assume regolarmente la propria terapia analgesica a base di oppiacei potrebbe trovarsi a dovere risarcire personalmente i danni eventualmente provocati a terzi in caso d'incidente stradale con colpa. È altresì vero che molte compagnie prevedono, a fronte di un sovrapprezzo sul premio RCA, la possibilità di rinunciare a esercitare tale diritto in tale circostanza,

però è necessario che i pazienti siano informati. Il terzo problema, forse il più delicato, è legato proprio alla procedura che porta a sanzionare l'art. 187: se per quanto concerne la positività biologica esistono appositi test oggettivi su matrice biologica, lo stato psicofisico (condizione necessaria, ricordiamo, affinché si possa sanzionare il guidatore) viene valutato il più delle volte dalle Forze dell'Ordine, e non sempre il guidatore viene visitato da un medico. Questo significa che uno stato di ansia, o stress (ricordiamo che spesso si tratta di soggetti coinvolti in un sinistro stradale), o semplice preoccupazione può essere scambiato per uno stato psicofisico alterato da sostanze psicotrope per il solo fatto che il guidatore assume tali sostanze, naturalmente sotto prescrizione e controllo medico.

Pertanto, alla luce di queste problematiche è opportuno offrire un'adeguata informazione ai pazienti ed elaborare nuove strategie anche legislative che permettano l'assunzione cronica e stabile di tali farmaci nei pazienti con dolore cronico.

### **Prescrizione di oppioidi a carico del SSN**

Sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 141 del 20 giugno 2009 è stata pubblicata l'Ordinanza 16 giugno 2009 recante "Iscrizione temporanea di alcune composizioni medicinali nella tabella II, sezione D, allegata al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza". Con tale ordinanza è stata eliminata la necessità della ricetta in triplice copia per la prescrizione di tutti i farmaci oppioidi per via orale o transdermica che ora possono essere prescritti sul normale ricettario del SSN. Tale ordinanza (ripresa poi anche dalla Legge 38/2010) è stata emanata nell'ottica di garantire un più facile accesso agli oppioidi utilizzati in terapia del dolore per uso analgesico.

### **Adiuvanti**

In tale categoria vengono considerati tutti i farmaci che non sono analgesici propriamente detti, ma che vengono utilizzati spesso in terapia del dolore, soprattutto per il dolore neuropatico, per modulare il segnale algico.

#### **Farmaci ad azione sistemica**

Vi sono numerosi farmaci che, a diversi livelli del sistema nervoso centrale, interferiscono con la trasmissione sinaptica lungo le vie di conduzione dell'impulso nocicettivo. Tra questi i più importanti sono sicuramente i farmaci antidepressivi e antiepilettici.

#### *Antidepressivi*

I farmaci antidepressivi sono considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento del dolore neuropatico, a eccezione della nevralgia trigeminale. L'effetto analgesico di tali farmaci è indipendente dall'effetto che essi esercitano sul tono dell'umore ed è in relazione all'attivazione delle vie discendenti inibitorie con conseguente modulazione del segnale doloroso a livello midollare.

Negli ultimi anni vi è un aumentato interesse nell'utilizzo di questi farmaci anche nel dolore nocicettivo cronico, in quanto il potenziamento serotoninergico/noradrenergico (es. della duloxetina) sembra riuscire a modulare il segnale algico periferico riducendo in maniera significativa l'utilizzo di analgesici.

È opportuno tenere in considerazione i possibili effetti collaterali degli antidepressivi (soprattutto quelli di prima generazione). Bisogna considerare che in pazienti con cardiopatia ischemica, glaucoma e ipertrofia prostatica, la maggior parte degli antidepressivi è controindicata. È necessaria una continua rivalutazione del paziente anche per la precoce rilevazione di possibili effetti collaterali

“minori” (secchezza delle fauci, confusione, stipsi, aumento ponderale, difficoltà nella minzione, perdita di memoria, ipotensione ortostatica) che possono determinare la non aderenza alla terapia.

### *Antiepilettici*

Tali farmaci hanno una duplice azione sia a livello della conduzione nervosa (agendo su canali del sodio e/o del calcio) sia a livello sinaptico, poiché favoriscono la produzione di neurotrasmettitori inibitori (GABA). Hanno specifica indicazione per il dolore neuropatico.

Gli antiepilettici maggiormente utilizzati sono gabapentin e pregabalin per molte neuropatie periferiche (es. neuropatia diabetica, neuropatia post-herpetica, radicolopatia ecc.) e lacosamide per la nevralgia trigeminale. Anche i pazienti che assumono antiepilettici necessitano un monitoraggio accurato e costante, in quanto vi possono essere effetti collaterali importanti soprattutto a livello del sistema nervoso centrale (es. confusione, intontimento, alterazione della memoria, riduzione delle capacità attentive).

### *Miorilassanti*

Con tale termine si comprendono farmaci con diversi meccanismi d'azione e indicazioni. Essi possono essere utilizzati con buona efficacia nel trattamento di sindromi dolorose croniche molto diverse (spasticità, contratture muscolari, cefalee muscolotensive ecc.).

I farmaci miorilassanti si distinguono in base al meccanismo d'azione in: farmaci ad azione centrale, ad azione periferica e ad azione diretta (unico farmaco di questa categoria è il dantrolene, il cui impiego è limitato dalla severa epatotossicità).

La scelta del farmaco deve essere guidata dalla conoscenza delle caratteristiche del paziente e del tipo di malattia dolorosa cronica che si vuole trattare. L'impiego dei miorilassanti benzodiazepinici ad

azione centrale (recettori GABA-A), come clonazepam, deve essere attentamente monitorato per il possibile abuso e la loro sospensione deve essere operata con cautela per la possibile astinenza.

Il tiocolchicoside è un farmaco con potenziale azione epilettogena, che deve essere ben considerata per il suo impiego.

L'utilizzo di tizanidina richiede il monitoraggio dei parametri di funzionalità epatica, poiché questo farmaco può indurre un aumento delle transaminasi. La ciclobenzaprina, uno dei miorilassanti di più largo impiego, ha struttura simile agli antidepressivi triciclici e tra i suoi possibili effetti collaterali si riconoscono effetti anticolinergici (secchezza delle fauci, debolezza, ritenzione urinaria, aumento della pressione intraoculare) la cui possibile comparsa deve essere controllata.

Infine, eperisone è l'unico che unisce a un meccanismo d'azione centrale anche un meccanismo di vasodilatazione e di inibizione della sostanza P a livello spinale (con effetto analgesico).

### **Farmaci ad azione topica**

Vengono inclusi in questa categoria farmaci applicabili sull'area cutanea sede della lesione neurologica o del dolore, come per esempio nel dolore neuropatico localizzato post-herpetico.

Capsaicina 8% cerotto: agisce inducendo deplezione della sostanza P a livello delle terminazioni nervose periferiche creando una lesione nervosa periferica. Viene somministrato in dose singola (in ambito ospedaliero) e può portare a miglioramento del dolore per lungo periodo.

Lidocaina 5% cerotto: viene applicato sull'area di dolore neuropatico localizzato (12 ore sì e 12 ore no) determinando analgesia senza anestesia. In questo caso il trattamento localizzato deve essere protratto per tutto il tempo che il dolore neuropatico si mantiene, ma riduce enormemente i dosaggi di farmaci sistemici assunti.

### **Tecniche interventistiche – chirurgia mininvasiva del dolore**

In molti casi la sindrome dolorosa non è gestibile esclusivamente con una terapia farmacologica, pertanto è necessario un approccio invasivo. Rimane, comunque, sempre molto importante associare una terapia farmacologica mirata alla causa del dolore o alla sua modulazione.

Schematicamente possiamo dividere la terapia interventistica in terapia del dolore in tre grandi gruppi:

- terapia infiltrativa per ridurre/risolvere l'infiammazione articolare/muscolare/tendinea/radicolare;
- tecniche di blocco anestetico a scopo diagnostico;
- tecniche neurolesive o neuromodulatorie (periferiche e neurassiali).

#### **Terapia infiltrativa per ridurre/risolvere l'infiammazione o la causa del dolore**

In questo caso la procedura invasiva serve a ridurre/eliminare l'infiammazione causa del dolore o a migliorare una problematica articolare con l'infiltrazione di acido ialuronico, che permette una maggiore "lubrificazione" dell'articolazione dolente e con rapporti articolari alterati. Ovviamente tali procedure devono essere sempre accompagnate a tecniche riabilitative che aiutino a correggere eventuali alterazioni posturali causa dell'infiammazione trattata.

In tale gruppo di tecniche infiltrative si annovera anche l'infiltrazione peridurale e quella periradicolare; essa ha il fine di ridurre l'edema della radice risolvendo l'infiammazione del perinervio e quindi il dolore radicolare lamentato dal paziente.

Infine, in questo gruppo si possono considerare anche la vertebroplastica e la cifoplastica, tecniche chirurgiche mininvasive che, iniettando cemento

nel corpo di una vertebra fratturata, risolvono il dolore risolvendo la causa che lo ha generato (frattura e instabilità del corpo vertebrale).

La sempre maggiore accuratezza delle tecniche adottate fa sì che sia ormai indispensabile eseguire queste procedure sotto guida radiologica o ecografica. La procedura ecografica, oltre al vantaggio comune con la radiologia di identificare correttamente il target terapeutico, permette anche di valutare come il farmaco iniettato diffonda attorno al nervo, al muscolo o all'articolazione interessata.

#### **Tecniche di blocco anestetico a scopo diagnostico**

Nel trattamento del dolore cronico a volte è necessario identificare se l'origine del dolore sia a carico di una specifica articolazione o di un preciso nervo. Pertanto, spesso le procedure di blocco anestetico vengono impiegate a scopo diagnostico e per valutare l'eventuale successo di tecniche neurolesive successive. Anche in questo caso l'ecografia sta assumendo sempre maggiore importanza grazie al fatto che permette una maggiore accuratezza dell'identificazione del target terapeutico e una maggiore accuratezza della valutazione dell'anestetico iniettato.

#### **Tecniche neurolesive o neuromodulatorie**

In alcuni casi la causa del dolore non solo non è più risolvibile, ma non vi è nemmeno la possibilità di modulare il dolore attraverso farmaci per via sistemica (o per inefficacia dei farmaci o per insorgenza di effetti collaterali che limitano il loro utilizzo).

In tali casi tecniche chirurgiche mininvasive permettono di controllare il dolore attraverso tre modalità:

- lesione (con calore, con freddo o con agenti lesivi) dei nervi periferici che conducono il segnale nervoso algico di una determinata articolazione o di un nervo alterato (es. nella nevralgia trigemina).

minale). Le tecniche di radiofrequenza hanno superato l'impiego di metodiche più invasive e demolitive, quali appunto le procedure di alcolizzazione, che rimangono in uso solo presso alcuni centri e sono applicate prevalentemente nel trattamento delle sindromi dolorose complesse nei pazienti affetti da neoplasia;

- modulazione del segnale nervoso che conduce il dolore con la neurostimolazione di nervi periferici o midollare. La prima ha grande indicazione nel trattamento delle cefalee a grappolo e delle emicranie, soprattutto nei pazienti con storia di abuso di farmaci (con duplice vantaggio di riduzione di farmaci e riduzione di accessi a strutture sanitarie per effetti collaterali da assunzione eccessiva di farmaci per via sistemica). La seconda, invece, ha indicazione nella gestione del dolore neuropatico periferico (es. neuropatia diabetica, radicolopatia ecc.). La neurostimolazione midollare è anche indicata nel dolore ad arti inferiori o superiori per l'arteriopatia obliterante cronica ostruttiva (AOCP) e nell'angina refrattaria. In questo caso, però, il meccanismo d'azione non è la modulazione del segnale algico, ma il blocco reversibile del sistema nervoso ortosimpatico con conseguente aumento del flusso periferico e di estrazione dell'ossigeno a livello dei tessuti periferici;
- quando gli oppioidi sono efficaci solo a dosi elevate, vi è la possibilità di modulare il segnale doloroso somministrando, tramite specifici cateteri collegati a pompe esterne o impiantate sottocute, tali farmaci a livello spinale per ottenere la stessa potenza analgesica con dosi 300 volte inferiori rispetto a quella orale. La neuromodulazione spinale permette, inoltre, l'utilizzo di farmaci che non potrebbero essere somministrati per altre vie quali lo ziconotide, potentissima neurotossina che se somministrata per via spinale può garantire analgesia

in pazienti con sindromi dolorose complesse. Tali tecniche, vista la complessità delle procedure chirurgiche, della gestione dei pazienti con tali device e dei possibili gravi effetti collaterali, devono essere riservate a centri di terapia del dolore con grande esperienza.

### Considerazioni conclusive

Il dolore nasce come meccanismo difensivo per segnalare un'aggressione della propria omeostasi (dolore acuto = dolore presente fin tanto che la causa non viene risolta). In alcuni casi tale sintomo si trasforma in vera e propria malattia (dolore cronico = dolore indipendente dalla causa che lo ha generato o causato da causa non più risolvibile). Il dolore cronico deve, quindi, essere considerato come una malattia complessa che, per essere adeguatamente trattata, necessita un'accurata diagnosi del/dei meccanismo/i fisiopatologico/i che lo/i sottendono.

La terapia deve essere sempre mirata ai meccanismi che lo generano e lo mantengono e non deve, invece, essere determinata esclusivamente dall'intensità del dolore che il paziente lamenta.

Spesso alla terapia farmacologica deve essere associata anche una tecnica interventistica per risolvere la causa del dolore attraverso approcci miniminvasivi o per modulare il segnale doloroso garantendo adeguata analgesia.

### La medicina di laboratorio nel paziente complesso

Il paziente complesso, per definizione, è affetto da una condizione di multimorbilità. Per tale motivo è sicuramente importante individuare nell'ambito di tali pazienti quali sono gli esami di laboratorio che consentono di esplorare e monitorare le diverse funzioni d'organo e gli effetti della

polifarmacoterapia a cui essi sono sottoposti. Tale approccio deve tenere conto, da un lato, della completezza degli accertamenti laboratoristici e, dall'altro, dell'appropriatezza del loro utilizzo, anche tenendo conto della periodicità con cui devono essere effettuati per verificare sia lo stato di malattia sia lo sviluppo di effetti collaterali della terapia farmacologica.

Si possono pertanto individuare profili laboratoristici di base cui è indispensabile sottoporre il paziente complesso affetto da multimorbilità.

### Valutazione della funzione renale

La compromissione della funzione renale è sicuramente una delle più frequenti nel paziente complesso, sia perché la nefroangiosclerosi fa parte del più generale quadro dell'aterosclerosi polidistrettuale, sia perché accompagna, con meccanismi vari, alcune delle più frequenti patologie croniche, quali per esempio lo scompenso cardiaco, fino a configurare nei complessi rapporti tra cuore e rene quella sindrome cardio-renale che negli ultimi anni è stata oggetto di numerosi studi. Ma altre importanti patologie croniche, in primo luogo il diabete e la cirrosi epatica, compromettono la funzione renale. Esistono, inoltre, le ripercussioni di numerose terapie croniche sulla funzione renale, in primo luogo quelle determinate dall'uso dei diuretici.

A tale scopo sono sicuramente utili le determinazioni della creatinina e degli elettroliti sierici. È da ritenere altresì indispensabile la valutazione della funzione renale attraverso l'utilizzo di formule capaci di calcolare il filtrato glomerulare, in quanto, soprattutto nei pazienti anziani, la determinazione della sola creatinina non rispecchia la reale funzione renale e tende a sottostimarla. Le recenti Linee guida nazionali (2012) elaborate sulla malattia renale cronica indicano le racco-

mandazioni per l'utilizzo del miglior test diagnostico per la valutazione della funzione renale e in particolare i punti fondamentali sono i seguenti:

- la creatininemia è un indicatore poco sensibile delle variazioni del GFR. Quando è richiesto il dosaggio della creatininemia, i laboratori clinici dovrebbero riportare, accanto al suo risultato, anche una stima del GFR (eGFR) utilizzando un'equazione predittiva;
- un indicatore valido è la clearance della creatinina misurata su urine delle 24 ore, ma spesso risulta imprecisa per un'inaccurata raccolta delle urine (pazienti anziani o con problemi urologici, prostatici o psichiatrici);
- utilizzare l'equazione MDRD semplificata o la CKD-EPI, basate su dosaggio della creatinina tracciabile con spettrometria di massa a diluizione isotopica (IDMS) per stimare il GFR, utilizzando i test per la creatinina con calibrazione tracciabile con un materiale di riferimento standardizzato (entrambe le equazioni risultano attendibili per valori di GFR fra 20 e 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC; per valori di GFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC sarebbe invece da preferire la CKD-EPI). I test ideali da impiegare sono i test per la creatinina specifici e privi di bias in confronto agli IDMS (es. test enzimatici). Laddove siano impiegati test non specifici (es. il test Jaffe), utilizzare i fattori di aggiustamento test-specifici più appropriati, per minimizzare le variazioni tra laboratori (es. quelli forniti da schemi nazionali di valutazione della qualità esterna). Per valori di GFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC, entrambe le formule tendono a sovrastimare il filtrato glomerulare;
- quando indicato, applicare il fattore di correzione per etnia (moltiplicare l'eGFR per 1,21 per l'etnia afro-caraibica);
- interpretare con cautela i valori di eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC, se stimati con la formula

- MDRD, ricordando che eGFR è tanto meno accurato quanto maggiore è il valore di GFR;
- nei soggetti con valori estremi di massa muscolare (es. atleti di body building, amputati, soggetti con ipotrofia muscolare) e nei paziente anziani, interpretare l'eGFR con cautela: masse muscolari ridotte causano una sovrastima, mentre masse muscolari eccessive causano una sottostima.

### Valutazione della glicemia

La determinazione della glicemia e il suo monitoraggio sono non solo fondamentali nel paziente diabetico, ma lo sono anche nel paziente affetto da altre patologie croniche per l'associazione che il diabete ha con le altre patologie, ma soprattutto per gli effetti che terapie croniche soprattutto a base di corticosteroidi possono avere. Per esempio, pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e da malattie croniche che necessitano di uso continuativo o periodico di cortisonici dovrebbero essere sottoposti a un monitoraggio attento della glicemia.

Gli Standard Italiani di Cura del Diabete di tipo 2 (2011) indicano che, in assenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni, della glicemia a digiuno o della glicemia dopo carico orale di glucosio o con il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub>. Le seguenti condizioni rendono problematica l'interpretazione del valore dell'HbA<sub>1c</sub>: diabete di tipo 1 in rapida evoluzione, gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia cronica, anemia emolitica, recente emorragia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi, alcolismo. L'HbA<sub>1c</sub> sembra essere un parametro più affidabile e raccomandabile rispetto alla glicemia per i seguenti motivi:

- ha una migliore standardizzazione del dosaggio (se allineato con DCCT/UKPDS);
- è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento;
- ha una minore variabilità biologica;
- ha una minore instabilità preanalitica;
- non richiede un prelievo dopo 8 ore di digiuno o un prelievo dopo carico di glucosio orale;
- non soffre di alcuna influenza da parte di situazioni acute (es. stress da prelievo);
- è lo stesso parametro utilizzato per il monitoraggio clinico del diabete.

In presenza di sintomi tipici della malattia, la diagnosi di diabete può essere posta anche con una sola determinazione.

Si stima che la diagnosi clinica di diabete mellito di tipo 2 sia mediamente preceduta da una fase asintomatica della durata di circa 7 anni, durante i quali l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. È verosimile, quindi, che la diagnosi tempestiva della malattia consenta di ridurre il rischio di complicanze. I programmi di screening raccomandati nella popolazione generale sono quelli rivolti alle persone ad alto rischio di diabete effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici). Valutazioni economiche eseguite con l'utilizzo di sistemi di simulazione hanno indicato che il bilancio costo/beneficio di uno screening di massa per diabete non è accettabile. È considerato paziente ad alto rischio quello di età  $\geq 45$  anni, specialmente se con indice di massa corporea (*body mass index*, BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

### Valutazione della funzione emopoietica

L'anemia accompagna molte malattie croniche degenerative e quindi la sua valutazione risulta importante nel paziente con multimorbilità. In

particolare è presente nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e da insufficienza renale cronica, tanto da configurare in tali pazienti anche una ben precisa sindrome che prende il nome di sindrome cardio-anemico-renale. In questa tipologia di pazienti l'anemia non ha solo un significato diagnostico, ma ha anche importanti risvolti terapeutici in quanto è suscettibile di terapia con eritropoietina con evidenti miglioramenti nella prognosi del paziente. Pertanto, la valutazione laboratoristica dell'emocromo rientra a tutti gli effetti nella valutazione globale del paziente complesso con multimorbilità.

Nei pazienti con malattia renale cronica, se non già testati, i livelli di emoglobina dovrebbero essere indagati negli stadi 3B, 4 e 5 per identificare l'anemia ( $Hb < 11,0$  g/dl).

La frequenza dei test successivi deve essere determinata dai valori riscontrati e dalle circostanze cliniche.

### Valutazione dell'assetto lipidico

In accordo con le ultime Linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) sulle dislipidemie, il profilo lipidico dovrebbe essere valutato nell'uomo adulto di età uguale o superiore a 40 anni e nelle donne di età uguale o superiore a 50 anni, specialmente in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, in tutti i pazienti con malattia vascolare in qualunque distretto o con diabete di tipo 2, indipendentemente dall'età, in quanto considerati ad alto rischio cardiovascolare e inoltre in pazienti con altri fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, obesità definita come aumento della circonferenza vita  $\geq 94$  cm per l'uomo e 80 cm per la donna o con un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

Anche pazienti portatori di malattie infiammatorie croniche autoimmuni, malattie renali croniche, sono ad aumentato rischio cardiovascolare e do-

vrebbero essere sottoposti a screening per le dislipidemie. La valutazione di base dei lipidi deve comprendere: TC, TG, HDL-c e LDL-c, calcolate con la formula di Friedewald a meno che i TG non siano elevati ( $> 4,5$  mmol/L o  $> 400$  mg/dl) o con un metodo diretto, non-HDL-c e il rapporto TC/HDL-c. Nella valutazione per il raggiungimento dei target la misurazione dell'LDL-c rappresenta l'indicatore principale dell'efficacia del trattamento, poiché è l'esame di laboratorio preso in considerazione in tutti i *trials* di terapia farmacologica.

### Valutazione della funzione cardiaca (*brain natriuretic peptide*)

Il *brain natriuretic peptide* (BNP) è prodotto quasi esclusivamente dalle cellule del miocardio ventricolare in risposta all'aumento di volume ventricolare e all'aumento della pressione di fine diastole all'interno del ventricolo stesso. Il BNP aumenta soprattutto in caso di disfunzione ventricolare, ma può elevarsi sia nelle patologie edematose che comportino un aumento della pressione atriale e ventricolare quali insufficienza renale, cirrosi epatica con ascite ecc., sia in presenza di angina instabile e ipertensione polmonare. Il suo valore predittivo positivo è del 70% e negativo del 98%. Nel paziente cronico il suo utilizzo avviene per la diagnosi di disfunzione ventricolare sia sistolica sia diastolica e in alcune Linee guida è posto prima dell'ecocardiografia nella flow-chart diagnostica, ma può essere utilizzato nella gestione e nella valutazione della risposta alla terapia, anche se tuttora non vi è una chiara indicazione per l'uso in tal senso nella pratica clinica.

Nel paziente acuto complesso che si presenta in DEA, il BNP si è rivelato molto utile nella distinzione tra origine respiratoria e cardiaca della dispnea. Il BNP può essere dosato come tale, cioè l'ormone

attivo (il frammento COOH terminale del pro BNP), o come NT-proBNP (il frammento NH<sub>2</sub> terminale del pro-BNP).

### **Valutazione della funzione epatica**

Il fegato, oltre che nel paziente affetto da epatopatia cronica, può essere compromesso nel paziente complesso a volte direttamente più spesso in conseguenza di terapie farmacologiche. Una valutazione della sua funzionalità può essere effettuata con l'utilizzo dei cosiddetti test di I livello, che esplorano la capacità di sintesi e di metabolismo, l'escrezione e la citolisi. Questi ultimi due, in particolare, sono coinvolti nella tossicità da farmaci e quindi, in relazione alle caratteristiche del

farmaco utilizzato, può essere necessaria una valutazione periodica di tali test.

### **Considerazioni conclusive**

Nel paziente complesso la medicina di laboratorio deve tenere conto, quindi, delle singole patologie di cui il paziente è affetto, dell'interazione che si realizza nel loro complesso e degli effetti collaterali sulle diverse funzionalità d'organo che la polifarmacoterapia può determinare. Pertanto, anche nell'utilizzo degli esami di laboratorio deve valere il principio clinico della valutazione globale del paziente e dell'applicazione di una metodologia che garantisca completezza e appropriatezza nella richiesta degli esami stessi.

## 5. Revisione critica dei modelli gestionali

Modelli attuali di gestione della complessità e loro criticità: CReG-Regione Lombardia, *Chronic Care Model*-Regione Toscana.

### Progettazione e applicazione del CReG in Lombardia, primi passi e prime evidenze

Il CReG (*Chronic Related Group*) rappresenta dal punto di vista nosologico una modalità di classificazione degli assistiti in funzione della cronicità e dal punto di vista operativo una modalità di presa in carico dei pazienti che non si basa sui PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali), ma sulla presa in carico omni-comprendente (inizialmente specialistica ambulatoriale, farmaceutica territoriale e protesica minore) di pazienti che, pur avendo una patologia o un'associazione di patologie prevalenti, per via dell'età, di necessità preventive e anche del caso, effettuano prestazioni e assumono farmaci non sempre correlati al problema clinico prevalente.

Questa esperienza pone le radici nel 2005 quando presso alcune Aziende Sanitarie Locali (ASL) è nata e si è consolidata (diffondendosi negli anni in tutto il territorio regionale) l'esperienza della BDA (Banca Dati Assistito) che rappresenta, nel pieno rispetto della privacy, la riconduzione a ogni assistito di tutti i fenomeni sanitari (veicolati in

flussi informativi istituzionali) che lo riguardano. Il passaggio successivo è stato quello, partendo da alcuni "traccianti" di consumo di farmaci, di specialistica ambulatoriale, di ricovero e cura e/o dell'esenzione per patologia, di classificare i pazienti attribuendoli a una patologia o associazione di patologie prevalenti.

Da qui l'eponimo CReG. Si comprende bene perché si è affermato che il CReG non è un PDTA. Il PDTA, infatti, definisce il percorso di cura per una patologia in condizioni "ideali", mentre il CReG "fotografa" l'assistito nella sua condizione reale di bisogno con l'obiettivo di farsene carico nel modo più esaustivo possibile.

Qual è a questo punto l'alternativa tecnica al PDTA? Nel modello CReG, grazie alla disponibilità per tutti gli assistiti, partendo dai cosiddetti flussi amministrativi, dei principali eventi/consumi sanitari, con una particolare tecnica di clusterizzazione sono individuate le EPA (Elenco Prestazioni Attese), che rappresentano per i pazienti classificati nei diversi CReG le prestazioni più probabili.

Avendo un elenco di EPA si è in grado di prevedere le attività di cui, secondo un criterio probabilistico, il paziente può aver bisogno (es. compresi gli screening, la vaccinazione antinfluenzale e la rimozione del cristallino per cataratta) e di organizzare un modello che lo supporti attivamente, lo accompagni

e lo incentivi per ottenere da lui la maggiore compliance con le cure di cui ha bisogno.

Infatti, tenendo come riferimento le EPA (Elenco Prestazioni Attese) e partendo dalla storia individuale del paziente relativa all'ultimo anno, per ogni paziente arruolato è ridefinito all'inizio della sperimentazione un PAI (Piano di Assistenza Individuale) che viene registrato in formato informatizzato e che rappresenta il *fil rouge* da seguire per conseguire i migliori risultati terapeutici e di qualità di vita.

Il PAI viene elaborato e periodicamente aggiornato dal medico di medicina generale (MMG), tenendo conto dei PDTA validati dall'ASL e delle esigenze cliniche del singolo paziente.

### Gli attori principali

I contenuti della sperimentazione vengono definiti nella DGR IX/1479 del 30 marzo 2011 e nel successivo decreto della DG Sanità n. 4383 del 16 maggio 2011. In sostanza, sulla base dell'analisi della Banca Dati Assistito è stata attribuita una tariffa per ciascun raggruppamento di patologie croniche, denominato CReG, comprendente i costi della specialistica ambulatoriale, della farmaceutica e della protesica minore. È escluso il costo dei ricoveri e della retribuzione del MMG. Tale strumento tariffario, individuato attribuendo ciascun paziente a un raggruppamento complesso di patologie, viene affidato a un gestore, il provider, sulla base di una procedura di gara. Il provider deve garantire al cittadino le prestazioni necessarie per la gestione complessiva delle sue patologie, ferma restando per il cittadino la libertà di scegliere gli erogatori delle prestazioni e per il provider l'impossibilità di contrattare le tariffe con gli erogatori stessi. Inoltre, il provider deve mettere a disposizione un *call center* informativo per il cittadino, un servizio di *first and second opinion*, raccogliere

il consenso del singolo cittadino che è libero di aderire o meno alla sperimentazione gestionale, con la sottoscrizione di un "patto di cura", garantire l'inserimento del piano di cura individuale, fondato sull'elenco delle prestazioni maggiormente attese sulla base della Banca Dati Assistito oltre che sui percorsi diagnostico-terapeutici, prevedere iniziative di informazione sanitaria e di *empowerment* degli assistiti, fornire, ove necessario, supporti di telemedicina, prevedere *alert* in caso di mancata compliance, fornire *report* sugli indicatori di processo e di risultato relativi all'assistenza fornita.

È evidente come il MMG, individualmente o in piccola aggregazione, non possa garantire quanto previsto dalla sperimentazione.

È altrettanto evidente come il provider, per svolgere la propria attività, non possa prescindere dall'utilizzo della rete dei MMG.

Nel caso di provider esterni alla medicina generale, il medico che avesse deciso di essere *player* nella sperimentazione avrebbe dovuto instaurare un rapporto aggiuntivo con il provider, con le evidenti problematiche di gestione contrattuale connesse. La Regione Lombardia, nella prima fase della sperimentazione, ha deciso di indire una gara riservata alle cooperative dei MMG.

In tutte le ASL oggetto della sperimentazione (Milano città, Melegnano, Bergamo, Lecco e Como), le cooperative dei MMG hanno partecipato alla gara e si sono pertanto aggiudicate il ruolo di *provider*.

In generale le cooperative hanno affidato a soggetti esterni parte dell'attività (*call center*, gestione dell'informatizzazione e altri supporti tecnologici), utilizzando sub-fornitori.

Secondo le indicazioni del bando di gara, sono reclutabili nella sperimentazione i pazienti segnalati dalla Regione sulla base dei dati della Banca Dati Assistito, iscritti negli elenchi dei medici soci della cooperativa.

I numeri di assistiti reclutati sono risultati più che sufficienti ai fini della sperimentazione e pertanto la Regione ha deciso, al momento, di non estendere la sperimentazione ad altri *provider*. Sulla base del modello organizzativo definito dalla Regione gli attori della sperimentazione risultano essere i seguenti.

- **I pazienti:** il paziente viene informato di questa nuova possibilità di presa in cura e firmando un consenso informato accetta deliberatamente di prendere parte alla sperimentazione CReG. Il paziente consente, ovviamente, il trattamento dei propri dati personali secondo le modalità previste dalla sperimentazione, che gli vengono illustrate.
- **I medici di medicina generale:** raggruppati in cooperative, che arrivano ad avere almeno 5000/6000 pazienti in cura, garantiscono la regia del percorso, l'integrazione delle diverse tappe dello stesso e rappresentano il riferimento costante dei pazienti secondo le modalità sopra descritte. In particolare, nell'ASL di Bergamo, la Cooperativa Iniziativa Medica Lombarda (IML) organizza 207 soci medici di medicina generale, su circa 700 MMG operanti nel territorio provinciale e su 350 medici sperimentatori operanti complessivamente nelle varie ASL coinvolte, costituendo pertanto un campione particolarmente rappresentativo di operatività nella realtà concreta dell'organizzazione della professione ("*real life*").
- **Le ASL:** hanno una funzione essenziale di coordinamento, verifica e controllo sul buon andamento del progetto e sull'adeguata erogazione dei LEA per i pazienti arruolati nel CReG.
- **La Regione:** ha definito con delibera le regole della sperimentazione, ha sviluppato gli algoritmi per classificare i pazienti e per individuare le EPA ed è il garante istituzionale della correttezza di gestione.

## Stato dell'arte

A oggi la sperimentazione, con avvio dal 1° novembre 2012, che coincide temporalmente con l'ultimazione della predisposizione dei PAI per tutti gli 80.000 pazienti arruolati:

- è in atto in 5 ASL (Bergamo, Como, Lecco, Milano città, Melegnano);
- vede coinvolti circa 350 MMG riuniti in 7/8 grandi cooperative;
- ha arruolato circa 80.000 pazienti afferenti a cronicità (pure o associate con altre condizioni) quali l'ipertensione, la cardiopatia ischemica, la broncopneumopatia ostruttiva, il diabete e le dislipidemie.

A oggi la nuova modalità di presa in carico per questi 80.000 pazienti dura quindi da circa 8 mesi.

## Prime evidenze e ulteriori spunti di lavoro

Al momento non sono ancora disponibili i dati relativi agli indicatori di processo e all'elaborazione dei dati di spesa.

Tutti i medici sperimentatori, con l'utilizzo di software estrattori, forniscono, a partire dalle proprie schede sanitarie informatizzate, i dati relativi agli indicatori di processo, che sono in corso di elaborazione. Sono in corso d'implementazione, presso gli studi dei medici sperimentatori, strategie di telemedicina e di telemonitoraggio. In attesa di disporre di risultati definitivi è possibile fornire dati preliminari relativi alla classificazione dei pazienti inclusi nella sperimentazione, dati che vengono riportati nei paragrafi seguenti.

È comunque da rilevare come si tratti, per dimensioni, di una delle più estese sperimentazioni gestionali della cronicità e i cui risultati potranno fornire un contributo significativo rispetto alle proposte di gestione della più importante criticità dei sistemi sanitari rappresentata dalla sostenibilità dell'assi-

stenza. La sperimentazione lombarda rappresenta, inoltre, un test per il futuro delle cure primarie e per il ruolo che, nella gestione delle stesse, potranno svolgere i professionisti: la partnership tra pubblico e privato può realizzarsi anche in collaborazione con i professionisti e non solo con gli apportatori di capitali.

### Macropanoramica Classificati Cronici 2010 (tutta la Regione)

I dati contenuti nella *Tabella 5.1* sono riferiti ai consumi 2010 e hanno come limite quello di includere solo pazienti che hanno l'esenzione per cronicità che viene integrata e anche corretta, ai fini della classificazione, con i consumi di farmaceutica, ambulatoriale e ricovero. Ciò significa che un paziente esente per ipertensione a seguito della verifica di consumo può essere classificato come cardiopatico/vasculopatico.

### Macropanoramica Classificati Cronici 2012 (tutta la Regione)

I dati contenuti nella *Tabella 5.2* sono riferiti ai consumi 2012 e, a differenza del 2010, includono anche i pazienti che pur non avendo l'esenzione hanno i consumi propri di una determinata patologia. Nel 2010 l'iperteso era individuabile solo se aveva l'esenzione, nel 2012 l'iperteso entra se, pur non avendo l'esenzione, fa rilevare i consumi propri dell'ipertensione. I pazienti definibili come cronici passano da 1.600.000 a più di 3.000.000 su circa 10.000.000 di abitanti.

**Primo insegnamento: l'esenzione per patologia non descrive in modo adeguato la prevalenza delle malattie croniche.**

Il fenomeno sopra descritto viene di seguito esemplificato per l'ipertensione. Risulta (consumi 2012) che il 32% degli ipertesi non è esente come tale.

Tabella 5.1 Macropanoramica Classificati Cronici 2010

CReG	Descrizione	Classificati			
		Numero assistiti	Frequenza sul totale	Frequenza PURI 1-B	
101	Insufficienti renali con dialisi	323	64%	0,03%	
201	Ossigenati	1159		0,11%	
301	Scompensati	91.192		8,81%	
401	Broncopneumopatici	12.916		1,25%	
501	Cardiopatici-vasculopatici	310.030		29,97%	
601	Insufficienti renali senza dialisi	1646		0,16%	
701	Diabetici insulinici	6091		0,59%	
801	Ipercolesterolemie familiari e non	34.595		3,34%	
901	Ipertesi	456.973		44,17%	
A01	Asmatici	38.969		3,77%	
B01	Diabetici non insulinici	80.664		7,80%	
Totale PURI 1-B	PURI in sperimentazione	1.034.558			100%
Pluripatologici	Pluripatologici in sperimentazione	578.347		36%	
Totale		1.612.905	100%		

Tabella 5.2 Macropanoramica Classificati Cronici 2012

CReG	Descrizione	Classificati			
		Numero assistiti	Frequenza sul totale	Frequenza PURI 1-B	
101	Insufficienti renali con dialisi	227	49%	0,01%	
201	Ossigenati	981		0,06%	
301	Scompensati	137.730		8,70%	
401	Broncopneumopatici	55.749		3,50%	
501	Cardiopatici-vasculopatici	416.153		26,40%	
601	Insufficienti renali senza dialisi	1831		0,10%	
701	Diabetici insulinici	10.983		0,70%	
801	Ipercolesterolemie familiari e non	91.988		5,80%	
901	Ipertesi	678.461		43,00%	
A01	Asmatici	107.680		6,80%	
B01	Diabetici non insulinici	74.622		4,70%	
Totale PURI 1-B	PURI in sperimentazione	1.576.405			100%
PURI Rami C-S	PURI fuori sperimentazione	583.127		18%	
Pluripatologici	Pluripatologici (dentro e fuori sperimentazione)	1.068.231	33%		
Totale		3.227.763	100%		

A ciò si aggiunge anche un'altra importante evidenza: *nel 18% dei casi gli ipertesi lo sono solo in quanto esenti e non presentano nel 2012 consumi. Questo è un altro obiettivo del CReG: fare luce su questa parte significativa di soggetti, che si presenta anche per le altre condizioni patologiche, che pare essere curata in modo non adeguato e/o con una marcata discontinuità di compliance. La convinzione è quella che non si tratti solo di inappropriata per difetto, ma che in questo gruppo di soggetti possano esserci anche dei pazienti che trovano un compenso clinico adeguato con alternative "comportamentali" (es. dieta, attività fisica) alla terapia farmacologica classica (Tabella 5.3). Nella Tabella 5.4 si osserva un altro aspetto importante legato alla cronicità, alla sua classificazione e al suo monitoraggio: nella stessa coorte di pazienti classificati come ipertesi in due anni il 20% circa evolve verso una condizione di salute*

*peggiore. L'obiettivo è ottenere che, con la presa in carico dei pazienti secondo il modello organizzativo CReG, si rallenti l'evoluzione verso un maggiore danno d'organo delle principali patologie croniche che, soprattutto nella loro prima fase, sono molto ben controllabili con una buona compliance dei pazienti rispetto alle terapie farmacologiche (vedi ipertensione e diabete).*

### Il Chronic Care Model in Toscana

Le problematiche legate alla cronicità costituiscono una seria preoccupazione a livello internazionale. La crescente incidenza delle malattie croniche si avvicina a livelli epidemici e trovare strategie efficaci, basate sull'evidenza, per promuovere la salute e prevenire e gestire le malattie croniche è essenziale per l'efficienza e l'efficacia dei servizi sanitari. L'utilizzo del *Chronic Care Model* (CCM) ha aiutato

Tabella 5.3 Identificazione classificati ipertesi per esenzione e per consumi 2012

CReG	Ese	Ric	Amb	Far	Numero assistiti	Frequenza	Amb non ticket	Tot. SDO	Farma no ticket	Spesa totale no ticket	Spesa media no ticket	Ipertesi
901	Ese	SDO	Amb	Far	190	0%	100.769	746.432	61.102	172.857	910	43,4%
		SDO	Amb	Far	71	0%	49.905	351.764	28.750	78.889	1111	
	Ese	SDO	Amb		54	0%	28.498	188.563	9052	37.669	698	
		SDO	Amb		74	0%	40.248	283.101	8878	49.226	665	
	Ese	SDO		Far	2752	0%	1.187.137	19.856.365	936.049	2.196.717	798	
		SDO		Far	1658	0%	712.193	12.687.998	535.618	1.292.116	779	
	Ese	SDO			803	0%	311.412	5.937.726	155.885	476.283	593	
		SDO			1859	0%	670.781	13.950.815	309.823	1.002.692	539	
	Ese		Amb	Far	11.869	2%	4.388.540	2.284.521	3.205.107	7.730.678	651	
			Amb	Far	5108	1%	1.759.517	978.494	1.102.404	2.968.723	581	
	Ese		Amb		4877	1%	1.495.721	808.738	504.632	2.047.351	420	
			Amb		22.100	3%	6.289.879	3.989.031	1.526.610	8.173.362	370	
	Ese			Far	313.078	46%	66.403.773	63.343.345	76.669.200	146.575.820	468	
				Far	192.549	28%	34.197.392	38.867.823	39.778.825	77.229.532	401	
	Ese				121.419	18%	21.896.319	26.469.711	11.926.815	35.115.083	289	
Totale					678.461		-		-			

Tabella 5.4 Evoluzione Cronicità 2010 vs 2012 Ipertesi Puri (901)

	CReG	Numero di arruolati	Frequenze	Numero di arruolati			
				0	5000	10.000	15.000
Ipertesi	901	14.493	79,88%				
Cardiopatici	501	1126	6,21%				
Ipercol. ipertesi	812	995	5,48%				
Scompensati	301	364	2,01%				
Ipertesi diab. n.i.	922	332	1,83%				
Ipertesi neopl. att.	952	214	1,18%				
BCPM, ipertesi	452	205	1,13%				
	9G2	157	0,87%				
Ipertesi, tireopatie	912	137	0,76%				
Ipercol. ipertesi	813	120	0,66%				

le organizzazioni sanitarie ad adottare soluzioni efficaci e pertinenti a questa sfida. Tuttavia, il CCM usualmente applicato è orientato alla gestione clinica ed è difficile da utilizzare per mettere in atto strategie di prevenzione e promozione della salute.

### Expanded chronic care model

Per meglio integrare gli aspetti di prevenzione e promozione della salute un gruppo di ricercatori canadesi ha proposto una versione allargata (“*expanded*”) del *Chronic Care Model*, dove gli aspetti clinici sono integrati da quelli di sanità pubblica, quali la prevenzione primaria collettiva e l’attenzione ai determinanti della salute in un’ottica di *Community Oriented Primary Care*; gli outcome non riguardano solo i pazienti ma le comunità e l’intera popolazione. Con questo nuovo modello gli sforzi della prevenzione sono di ampio respiro, con il riconoscimento dei determinanti sociali della salute e una maggiore partecipazione della Comunità. Questo approccio alla sanità di iniziativa ha la caratteristica di unire l’*empowerment* del paziente con l’approccio comunitario: l’accessibilità alle cure, l’informazione, la proattività e l’autocura

insieme ai bisogni della comunità, alla partecipazione, alla lotta alle disuguaglianze, alla prevenzione primaria (*Figura 5.1*).

Questo modello permette di superare l’approccio per patologia (*disease oriented*), focalizzando l’attenzione sul rischio, e in particolare su quello cardiovascolare, vero tracciante del rischio di cronicità (*Figura 5.2*). Soltanto un modello “*person-focused*” può portare un reale vantaggio nella qualità della cura delle malattie croniche nelle persone svantaggiate.

La Regione Toscana ha scelto di adottare il modello “*expanded*” perché unisce l’esigenza di maggiore efficienza ed efficacia nella gestione della cronicità con quella di valorizzare la prevenzione primaria e di contrastare le disuguaglianze nella salute.

Fin dagli anni Settanta la ricerca scientifica ha dimostrato il ruolo fondamentale dei fattori sociali, economici e ambientali per il mantenimento della salute e del benessere. I determinanti più significativi della salute sono i fattori sociali ed economici, non quelli più strettamente legati ai servizi sanitari o a scelte personali e comportamenti. Per esempio, gli individui, le famiglie e le comunità a basso reddito hanno più probabilità di avere pro-

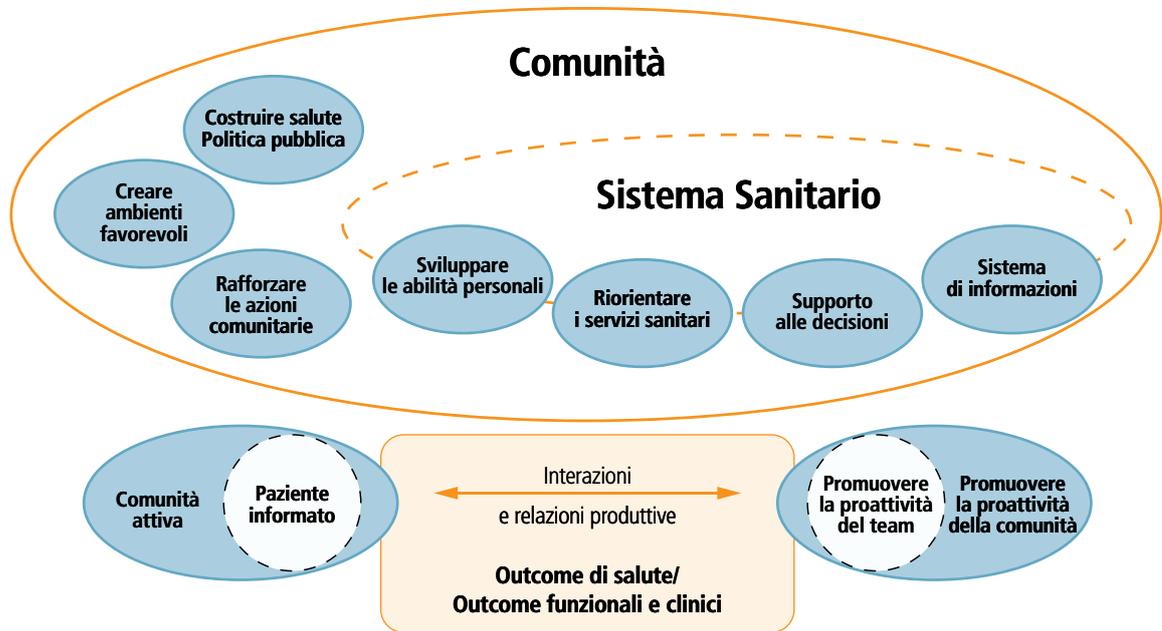


Figura 5.1 *Expanded Chronic Care Model.*

Stratificazione della popolazione secondo il livello di rischio  
(Expanded CCM, Kaiser Permanente)



CCM RT: patologie conclamate (diabete, scompenso cardiaco, BPCO, ictus)

Figura 5.2 Tipologia di intervento sulla base del grado di rischio.

blemi fisici, sociali e di salute mentale rispetto a quelli con i redditi più alti. In questa categoria di persone, inoltre, è più alta la probabilità di morire prima di altri membri della popolazione, a prescindere dalla causa di morte considerata.

### Il progetto toscano e la sua attuazione

Il Piano Sanitario Regionale (PSR) 2008-2010, alla luce delle dinamiche demografiche ed epidemiologiche regionali che evidenziano la tendenza all'invecchiamento della popolazione e il conseguente aumento della prevalenza delle patologie croniche, individua, come strategia di risposta, lo sviluppo di una sanità d'iniziativa, ovvero di un modello assistenziale che sia in grado di intervenire, quando possibile, prima dell'insorgere della malattia e di gestire la malattia stessa in modo tale da rallentarne il decorso e limitarne le riacutizzazioni, garantendo al paziente interventi adeguati e differenziati in rapporto al livello di rischio.

Il PSR 2008-2010 (punto 4.3.1) e il parere 37/2008 del Consiglio Sanitario Regionale, recepito con DGR n. 894/2008, indicano come modello di riferimento per l'attuazione della sanità d'iniziativa a livello territoriale l'*Expanded Chronic Care Model*, che affida a un team assistenziale multiprofessionale la gestione proattiva dei pazienti affetti da patologie croniche sulla base di percorsi assistenziali predefiniti e con il supporto di sistemi informatizzati, nonché l'adozione di iniziative di prevenzione primaria e la promozione di corretti stili di vita nei confronti di tutti i propri assistiti.

L'adozione e lo sviluppo di una "sanità d'iniziativa", ovvero di un modello assistenziale che – integrando quello classico della "medicina d'attesa", disegnato sulle malattie acute – sia in grado di rispondere al bisogno di salute prima dell'insorgere della malattia e di gestire la malattia stessa in

modo tale da rallentarne il decorso e prevenirne le riacutizzazioni e le complicanze, garantendo al paziente interventi adeguati e differenziati in rapporto al livello di rischio, costituiscono la risposta organizzativa alle problematiche legate all'invecchiamento della popolazione e all'aumento dei pazienti cronici.

Le dinamiche demografiche ed epidemiologiche della Regione Toscana evidenziano la tendenza all'invecchiamento della popolazione, con il conseguente aumento della rilevanza delle patologie croniche. Nel 2011 l'indice di vecchiaia e l'incidenza di "grandi vecchi" erano tra i più alti d'Italia (Tabella 5.5).

Dall'analisi del profilo di salute regionale (Relazione sanitaria regionale 2003-2005), rispetto ad alcune patologie croniche di grande rilevanza emerge che:

- oltre 150.000 pazienti sono in trattamento con farmaci antidiabetici;
- circa 770.000 pazienti sono in cura con farmaci ipertensivi;
- circa 55.000 anziani ultrasessantacinquenni sono affetti da scompenso cardiaco;
- circa 100.000 anziani ultrasessantacinquenni sono affetti da BPCO;
- ogni anno si verificano poco meno di 11.000 ictus cerebrali;
- circa il 9% degli anziani ultrasessantacinquenni è affetto da almeno 3 patologie croniche.

I cardini della strategia regionale per l'assistenza territoriale si possono dunque così riassumere:

- garanzia di risposta al bisogno sanitario urgente;
- gestione e cura delle patologie croniche mediante interventi proattivi e strutturati, basati su percorsi condivisi che assicurano continuità, efficienza nell'utilizzo delle risorse ed efficacia per il cittadino;
- tutela dei soggetti fragili, non autosufficienti, a bassa scolarizzazione;

**Tabella 5.5** Dinamiche demografiche ed epidemiologiche della Regione Toscana

Regione: Toscana				Indicatori demografici	Toscana	Italia
Popolazione residente: 3.749.813				Indice di vecchiaia ( $\geq 65/\leq 14$ )	1,829	1,445
Anno: 2011				Indice di dipendenza ( $\leq 14 + \geq 65 / > 14 + < 65$ )	0,563	0,523
Genere	Residenti	Incidenza	Italia	Prevalenza femminile tra anziani ( $F \geq 65/M \text{ e } F \geq 65$ )	57,80%	57,80%
Femmine	1.944.681	51,86%	51,48%	Incidenza "grandi vecchi" ( $\geq 85/\text{tutti}$ )	12,01%	10,14%
Maschi	1.805.132	48,14%	48,52%			

Provincia	N. comuni	Popolazione residente	Età media	Indice di vecchiaia	Indice di dipendenza	Prev. femminile tra anziani	Incidenza "grandi vecchi"
Massa Carrara	17	203.901	46,0	2,086	0,555	59,00%	12,59%
Lucca	35	393.795	45,2	1,852	0,559	58,51%	11,79%
Pistoia	22	293.061	44,8	1,767	0,552	57,81%	11,59%
Firenze	44	998.098	45,2	1,809	0,579	58,06%	12,27%
Livorno	20	342.955	45,9	2,043	0,574	57,56%	12,29%
Pisa	39	417.782	44,5	1,732	0,546	57,53%	11,31%
Arezzo	39	349.651	44,6	1,759	0,547	56,60%	11,89%
Siena	36	272.638	45,6	1,940	0,583	57,54%	13,36%
Grosseto	28	228.157	46,3	2,123	0,568	57,69%	12,76%
Prato	7	249.775	43,1	1,425	0,528	57,30%	10,08%
<b>Toscana</b>	<b>287</b>	<b>3.749.813</b>	<b>45,1</b>	<b>1,829</b>	<b>0,563</b>	<b>57,80%</b>	<b>12,01%</b>

- promozione della salute, in termini di corretta alimentazione, stili di vita e attività fisica.

In relazione a quest'ultimo aspetto, il PSR 2008/2010 promuove in particolare l'Attività Fisica Adattata (AFA) come programma di esercizio fisico, non sanitario, svolto in gruppo e supervisionato dalle ASL.

Il modello toscano della sanità d'iniziativa affida l'attuazione degli interventi clinici a un team multiprofessionale coordinato da un MMG, in cui operano più medici di famiglia, infermieri e operatori sociosanitari, supportati di volta in volta da ulteriori figure professionali, a seconda delle esigenze di diagnosi, cura e assistenza connesse a specifici

percorsi definiti per la gestione delle singole patologie croniche.

I vari team assistenziali sono affiancati dalla figura del medico di comunità dell'azienda sanitaria locale, che agisce in una dimensione complementare a quella clinica, presidiando quegli aspetti di sanità pubblica che caratterizzano l'*Expanded CCM*, quali l'attenzione alle condizioni non solo sanitarie, ma anche sociali, economiche e culturali degli assistiti e alla prevenzione primaria.

Al *medico di famiglia* è riconosciuto il ruolo di responsabile organizzativo del team e clinico del paziente, quale figura che mantiene un ruolo centrale legato al rapporto di fiducia che intrattiene

con il cittadino. Nella prospettiva di sanità pubblica che connota il modello assistenziale indicato dal PSR, il medico di famiglia partecipa inoltre al governo clinico del sistema, garantendo l'appropriatezza e la qualità delle cure e orientando l'attività del team verso obiettivi condivisi, misurabili attraverso specifici indicatori.

Nella *Tabella 5.6* è riportato un esempio di scheda indicatori nel primo anno di attività.

Lo svolgimento delle attività previste dai percorsi assistenziali richiede la valorizzazione del ruolo dell'infermiere e dell'operatore sociosanitario. In particolare, l'*infermiere* assume autonomia e responsabilità per funzioni specifiche attinenti alla gestione assistenziale del paziente, individuate in maniera concordata con il medico di famiglia sulla base dei percorsi assistenziali aziendali, quali il supporto all'auto-cura, la gestione dei sistemi di allerta e richiamo dei pazienti e lo svolgimento delle attività di follow-up. L'*operatore sociosanitario* costituisce a sua volta una risorsa di supporto per lo svolgimento delle attività assistenziali previste dal modello, svolgendo allo stesso tempo le funzioni di assistenza alla persona al domicilio del paziente nei casi di non autosufficienza o laddove risulti comunque necessario.

I componenti del team si coordinano con gli altri professionisti coinvolti in relazione alla patologia e al livello di rischio dei pazienti, secondo quanto previsto dai percorsi assistenziali, e si relazionano con il *medico di comunità* di riferimento per il monitoraggio dei risultati dell'attività svolta. La maggior parte dei pazienti cronici è in realtà affetta da più patologie la cui interazione produce condizioni cliniche complesse, dinamiche, soprattutto nelle situazioni cliniche più avanzate. Il modello descritto, orientato alla singola malattia, deve essere pertanto integrato, nel singolo caso, in modo da realizzare un percorso di cura indirizzato alla persona nella sua costellazione di comorbilità.

## Gestione e attuazione del progetto

Ogni ASL ha individuato un proprio referente per la sanità d'iniziativa, quale punto di contatto tra la direzione sanitaria aziendale e le strutture regionali di gestione del progetto.

I coordinatori (MMG) dei moduli, scelti dai medici di famiglia del team, costituiscono l'interfaccia fra i moduli e il referente aziendale.

I PDTA sono stati costruiti da ogni singola ASL a partire dai documenti di indirizzo definiti dal Consiglio Sanitario Regionale con parere 52/2008. I percorsi assistenziali individuati sono stati: diabete mellito di tipo 2, scompenso cardiaco, ipertensione, BPCO e ictus. La sanità d'iniziativa ha preso il via con i primi due percorsi.

L'introduzione del CCM rende ancora più attuale la ridefinizione organizzativa della medicina generale, che vede nel modello "Casa della Salute" l'attuazione più organica al SSN, di quanto previsto dall'accordo collettivo nazionale con l'introduzione delle UCCP (Unità Compresse di Cure Primarie).

Il modello di assistenza per le cure primarie, noto con il termine "Casa della Salute", è nato da un progetto della CGIL, fatto proprio dall'ex Ministro della Salute Livia Turco nel 2006, ed è ormai sviluppato in diverse realtà del Paese.

L'organizzazione della "Casa della Salute" si basa su alcuni principi costitutivi concernenti il setting assistenziale e i modelli operativi da adottare (basati sul lavoro in team multiprofessionale) che, seppure modulari e incrementabili a seconda del bacino di utenza e delle dimensioni della struttura, rappresentano tratti comuni che vanno necessariamente richiamati:

- l'aggregazione nello stesso spazio fisico dei MMG del ruolo unico (ex medici di assistenza primaria e continuità assistenziale) che vi eleggono il proprio studio professionale principale

Tabella 5.6 Esempio di scheda indicatori nel primo anno di attività

Diabete mellito					
Prog.	Indicatore	Tipo I	Fonte	Tempistica	T/valutazione
–	Messa a disposizione elenco pazienti diabetici	Processo	Archivio MMG Modulo	Semestrale	0
1	Numero pazienti diabetici che hanno effettuato almeno una misurazione annuale di emoglobina glicata	Processo	ARS/ASL	Trimestrale	Mese 12
2	% pazienti diabetici con misurazione della circonferenza vita negli ultimi due anni	Processo	Archivio MMG Modulo	Semestrale	Mese 12
3	% <i>counseling</i> individuale e di gruppo	Processo	Archivio MMG Modulo o invio fax da infermiere	Trimestrale	Mese 12
4	% pazienti addestrati all'automonitoraggio della glicemia	Processo	Archivio MMG Modulo	Semestrale	Mese 12
5	% pazienti della coorte con emoglobina glicata < 7 senza terapia farmacologica	Esito	Archivio MMG Modulo	Trimestrale	Mese 12

**Preso in carico:** consegna elenco

**Obiettivo intermedio:** raggiunti 3 obiettivi

**Obiettivo finale:** raggiunti 4 indicatori tra i quali l'indicatore di esito

e che, ai fini della continuità delle cure per l'arco delle 24 ore, permettono l'accesso ai dati dei propri assistiti grazie alle opportunità offerte dalla rivoluzione digitale (cartelle cliniche informatizzate, registri di patologia, ricette elettroniche, prenotazioni CUP ecc.);

- co-presenza nella struttura degli specialisti ambulatoriali (SA) delle principali branche che, previa definizione di specifico protocollo, forniscono ai MMG consulenza in tempo reale, in aggiunta alle consuete attività programmate;
- co-presenza di personale afferente alle diverse professioni sanitarie: infermieri, fisioterapisti, assistenti sociali ecc. responsabili del processo assistenziale che acquisiscono, in accordo con il MMG, il ruolo di *case manager* e *disease manager* per i pazienti complessi e affetti da pluripatologie e per le loro famiglie. La personalizzazione dell'assistenza e degli interventi all'interno dei percorsi standard implementati per patologia nell'ambito del *Chronic Care Mo-*

*del* (CCM) è fondamentale per il raggiungimento degli esiti desiderati e richiede una forte sinergia tra medico di medicina generale e infermiere;

- partecipazione attiva del personale adibito all'assistenza sociale, all'educazione sanitaria e alla prevenzione che integra le attività sanitarie con quelle socioassistenziali e di educazione ai corretti stili di vita, secondo le logiche insite nell'*Expanded Chronic Care Model*, in cui acquistano grande valenza l'implementazione delle risorse della comunità e l'adeguamento dell'ambiente di vita quotidiano;
- presenza di personale amministrativo cui vengono demandate l'organizzazione funzionale della struttura, la tenuta dei registri dei pazienti e le incombenze burocratiche di vario genere;
- collegamento funzionale con l'ospedale di riferimento, le strutture di riabilitazione, di lungo-degenza e le strutture intermedie, attraverso la definizione di specifici protocolli.

Rilevatore	Verifica	Start up ASL	Risultato atteso	Variabilità	Report
Coord.	Med. com.	No	Numero pazienti pari almeno a prevalenza diabete del 5,5%	± 1,5%	Scheda Regione
Med. com.	Med. com./Coord.	Sì	> 70% pazienti diabetici in carico a MMG	No	Scheda Regione
Coord.	Med. com.	Sì	> 70% pazienti diabetici in carico a MMG	No	Scheda Regione
Coord.	Med. com.	Sì	> 70% pazienti diabetici in carico a MMG	No	Scheda Regione
Coord.	Med. com.	Sì	> 50% pazienti diabetici in carico a MMG	No	Scheda Regione
Coord.	Med. com.	Sì	> 10% rispetto al valore di partenza o almeno 20% dei pazienti in carico a MMG	No	Scheda Regione

Sono questi gli elementi di contesto che possono fare della “Casa della Salute” un reale punto di riferimento per un’efficace implementazione di un modello di servizi territoriali che si assume per intero la gestione delle patologie croniche.

Dati preliminari ottenuti nella ASL 11 di Empoli

indicano la capacità dell’approccio CCM di ridurre nei diabetici il ricorso alle visite specialistiche e i ricoveri e di migliorare il controllo metabolico e nei pazienti con BPCO di migliorare le condizioni cliniche e ridurre la frequenza dei ricoveri.



## 6. Gli strumenti tecnologici degli approcci di sistema alla complessità: *Systems Biology* e *Systems Medicine*

Dal riduzionismo all'integrazione: elementi costitutivi e impatto operativo della *P4 medicine/Integrated Care*.

### Introduzione e definizioni generali

Nel passaggio dall'approccio riduzionistico eziopatogenetico e fisiopatologico delle ontologie classiche (diagnosi categoriali) agli approcci integrativi di modellizzazione della complessità in biomedicina si è assistito negli ultimi anni a una rapida acquisizione – fondamentalmente istigata dalla necessità di “dare significato” all'enorme e crescente mole di dati di caratterizzazione molecolare e cellulare, possibile grazie all'evoluzione delle tecnologie *high throughput* – da parte della biologia classica degli strumenti di modellizzazione (*modelling*) matematica e computazionali per, in definitiva, comprendere più a fondo il “sistema” biologico attraverso una definizione – più che delle singole parti componenti – delle loro interazioni ed emergenze.

Con un approccio integrativo il “sistema” può quindi essere estensivamente definito tanto in termini quantitativi che qualitativi. La comprensione quali-quantitativa degli elementi costitutivi tra loro dinamicamente e sinergicamente collegati di un sistema biologico consente una modellizzazione dello stesso, *open end* – ovvero in continua defini-

zione grazie all'acquisizione continua dell'informazione, che attraverso appropriati algoritmi prende forma in cluster a significatività crescente. L'approccio “di sistema” alla Biologia concettualizza l'ambito disciplinare della *Systems Biology* che quindi, applicata come strumento conoscitivo – forte di strumenti computazionali avanzati e in stretta connessione con i domini culturali della *computer science* – di tipo integrativo ai domini fisiologici ed eziopatogenetici, definisce la Medicina di Sistema o *Systems Medicine*. Questo approccio è l'unico in grado di consentire una comprensione del Fenotipo Complesso, in altre parole quella condizione che non è più la somma dei fenotipi tipici collegati a ogni singola patologia eventualmente concorrente nello stesso individuo, ma è la risultante dell'integrazione e interazione di tutte le componenti caratterizzanti la “persona” e quindi persona-centriche, dalla fisiopatologia classica agli stili di vita passando per il corredo genetico e gli aspetti (poli)-farmacologici. È importante anche considerare l'evidente *bias* introdotto dal fatto che le ontologie categoriali classiche (diagnosi) sono quasi omogeneamente basate e quindi definite da criteri obsoleti e relativamente poco funzionali. Questo *bias* si rende particolarmente evidente nella gestione delle malattie croniche non trasmissibili quali cancro, scompenso

cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), diabete e neurodegenerazione.

La *Systems Medicine*, infatti, integra non solo le informazioni del dominio cellulare e molecolare, ma anche quelle provenienti dal dominio fisiologico e clinico vero e proprio, configurando un approccio olistico centrato sul soggetto umano invece che sulla singola patologia o sulle patologie che possono simultaneamente concorrere (multi-morbilità).

Un approccio di questo tipo, che si proietta ben al di là delle promesse della *computational biology* e delle stesse *medical genomics* e *medical informatics*, consente alla medicina di essere non solo “Personalizzata” (ovvero persona-centrica) ma anche “Predittiva” (evoluzione temporale dei modelli e loro crescente e via via più precisa rappresentatività della situazione reale) e quindi strutturalmente “Preventiva” oltre che “Partecipatoria” proprio perché centrata sulla “Persona”: *P4 medicine*. I maggiori programmi di finanziamento della ricerca a livello internazionale – quali, per esempio, il Programma Quadro della Commissione Europea – continuano a investire in questo campo ingenti risorse anche per la potenzialità che un approccio olistico di questo genere mostra per l’ottimizzazione dei processi gestionali (analizzati a fondo in altre parti di questo Quaderno) dei sistemi sanitari.

In questo Capitolo andremo a descrivere, di questa (relativamente) nuova disciplina, quelli che sono gli strumenti propri attraverso l’integrazione dei quali si può implementare concretamente un approccio di sistema. La conoscenza di questi strumenti non può non essere contenuta nel corredo del clinico che si trovi ad affrontare le sfide rappresentate dalla complessità in medicina.

I processi di analisi dei modelli gestionali affrontati nei precedenti capitoli del Quaderno e le progettualità di seguito delineate non possono che

tenere in considerazione proprio questi strumenti per una loro integrazione nella pianificazione delle strategie di ricerca a medio e lungo termine oltre che della politica sanitaria vera e propria.

### Risorse di laboratorio, cliniche, di gestione dei dati e di formazione

Negli ultimi due decenni si è assistito a un incremento senza precedenti delle possibilità offerte dalle tecnologie “*high throughput*” in termini di qualità e quantità (oltre che ottimizzazione) della “misura” molecolare e cellulare a livello, soprattutto, genomico e proteomico. L’invenzione dei DNA-chip risale, ormai, al 1990. Per comprendere il livello di evoluzione tecnologica di queste metodologie è sufficiente ricordare che il sequenziamento del genoma umano ha richiesto uno sforzo globale durato circa 10 anni al costo di circa un miliardo di dollari. Siamo ora in grado di ottenere lo stesso risultato, con metodiche di *Next Generation Sequencing* – NGS – (vedi dettaglio nei paragrafi seguenti) in pochi giorni e con un costo nettamente inferiore e saremo presto in grado di farlo in pochi minuti al costo di circa 1000 dollari. Tempi e costi si sono ridotti di circa 6 ordini di magnitudine.

Gran parte di queste tecnologie di misura molecolare (e cellulare) è completamente adattabile a un approccio analitico “di sistema” quale quello alla base della *Systems Biology* (e quindi *Systems Medicine*) anche in considerazione del fatto che, parallelamente, è evoluto l’approccio alla gestione, integrazione e comprensione del dato.

L’evoluzione di sistemi di misura (e d’integrazione dei dati complessi), pionieristicamente esplorati e adattati alle attività di ricerca nel campo dell’oncologia – dove è ora possibile discernere nell’enorme eterogeneità genetica ed epigenetica delle cellule neoplastiche alcuni pattern di informazione significativi e quindi utili ai fini delle terapie per-

sonalizzate (*targeted therapies*) –, ne consente ora l'adozione in altre aree, quale – in via prioritaria e per ora ai fini della sola attività di ricerca – quella delle malattie croniche non trasmissibili. L'obiettivo è integrare le evidenze sperimentali (genoma, trascrittoma, proteoma, metaboloma, esposoma ecc.) con quelle clinico-epidemiologiche per generare modelli predittivi che possano – fino al livello del singolo paziente – fungere da stratificatori per l'ottimizzazione della prevenzione, diagnosi e cura.

### Misure cellulari e molecolari – Analisi del genoma

#### DNA microarrays

Il processo tecnologico alla base del funzionamento dei *DNA microarrays* è ormai di dominio pressoché pubblico. In estrema sintesi è possibile descriverlo come un processo di ibridizzazione del campione di DNA da analizzare su una superficie dove sono presenti delle “*probes*” nucleotidiche. Laddove avviene un “*match*” tra il campione di DNA (*single-stranded* o cDNA) sulla relativa *probe*, la coppia è individuata attraverso l'individuazione di target associati individuabili da appropriati sistemi di lettura (fluorofori, chemiluminescenza ecc.).

Attraverso ampie varietà di sistemi analitici la *DNA microarrays* consente facilmente la misurazione di modificazioni nell'espressione genica, la genotipizzazione dei singoli polimorfismi (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) o il conteggio e caratterizzazione delle copie dei segmenti di DNA interessati (cosiddette *copy-number variations*).

In aggiunta ad analisi funzionali delle proteine (attraverso metodiche di over-espressione o silenziamento) i *DNA microarrays* sono utilizzati per la caratterizzazione dei cosiddetti *signature genes*

attraverso l'analisi bioinformatica dell'espressione di migliaia di geni in campioni di tessuto. Questi sono particolarmente importanti nel campo dell'oncologia laddove, oltre che per analisi di causalità diretta, la caratterizzazione di questi geni consente la comprensione di caratteristiche tumore-specifiche quali, per esempio, la chemioresistenza, i pattern di progressione e recidiva ecc. In alcuni casi la correlazione dei pattern di espressione dei *signature genes* con elementi di chiara stratificazione prognostica è talmente solida (es. in alcune classi di tumore della mammella o in alcune leucemie) da essere oggi utilizzata ai fini classificativi nella normale pratica clinica.

Una metodica che si basa su *DNA microarrays* è la cosiddetta *Comparative Genome Hybridization* (*array-CGH*), in cui il campione di DNA da testare viene messo in competizione con un campione di DNA controllo per competere nel processo di ibridizzazione con la *probe* nota. Questa metodica è molto utilizzata per individuare microdelezioni e duplicazioni in portatori di anomalie congenite o per individuare *Copy Number Variations* in campioni tumorali.

#### Next Generation Sequencing (NGS)

Dal lancio dello *Human Genome Project* nel 1990 si è assistito a un impressionante avanzamento delle soluzioni tecnologiche per l'analisi dell'espressione genica. Il progetto genoma è durato 10 anni: oggi è possibile sequenziare un genoma umano in pochi giorni e con un costo inferiore di diversi ordini di grandezza. Presto sarà possibile farlo in poche ore a un costo marginale. Questo trend nelle possibilità offerte dalle nuove metodologie ha ispirato il lancio di progetto “globali” quali il *Worldwide Personal Genome Project* (PGP) o progetti su vasta scala orientati a comprendere fino in fondo il fenomeno della variabilità genomica.

### Tecniche di *sequencing*

La tecnologia alla base del NGS, ovvero la possibilità di analizzare un intero genoma in poche giorni risiede in due soluzioni: 1) l'utilizzo simultaneo di milioni di frammenti di DNA da testare che sono "spazialmente immobilizzati"; 2) l'analisi in parallelo su larga scala degli stessi. Gli eventi di "*coupling*", identificati attraverso fluorescenza o attività polimerasica, vengono trasformati in eventi "digitali" e quindi ibridizzati con sequenze di riferimento e analizzati con strumenti bioinformatici avanzati. Amplificazione e *coupling* sono i processi che determinano ancora costi e durata degli esperimenti anche se, in previsione, questi saranno ridotti rispettivamente a poche migliaia di dollari per genoma (*one thousand dollar genome*) e poche ore. Questo sarà verosimilmente possibile grazie all'eliminazione proprio dei processi di amplificazione e *coupling* e quindi attraverso il sequenziamento diretto di singole molecole di DNA (metodiche note come "*nucleotidetriphosphate-polymerase binding*", "*nanopore sequencing*" e "*scanning probe sequencing*", la cui descrizione va al di là degli scopi di questo paragrafo).

### "Total" vs "enriched" DNA sequencing

Il NGS consente l'analisi dell'intero genoma in modo efficace e quindi l'identificazione, virtualmente, di tutti i possibili polimorfismi. Tuttavia, si tratta di un processo lungo e costoso che non può essere eseguito routinariamente. Metodi come la *microarray-based genomic selection* (MGS) o la *multiplex exon capture* o ancora *bead-based enrichment based* consentono di focalizzare l'attenzione su aree di effettivo interesse specifiche per una patologia (o gruppo di patologie). La promessa dietro questo approccio (ancora perfettibile vista la complessità dei procedimenti preparatori all'analisi e la necessità di utilizzare grandi quantità di DNA sorgente da cui raffinare le porzioni di

interesse) è che dovendo sequenziare meno DNA per ogni paziente, in quanto il sequenziamento è focalizzato sulle aree di effettivo interesse, si potranno effettuare analisi in parallelo di più campioni simultaneamente, portando la metodologia a un livello di usabilità da renderla potenzialmente adottabile in un setting diagnostico su larga scala (quale, per esempio, può essere quello ospedaliero o addirittura del *primary care*). Specifiche tecniche di arricchimento del DNA sono in via di perfezionamento. La possibilità di arricchire le aree di genoma specifiche da sottoporre al sequenziamento renderà questo approccio decisamente più accessibile per le finalità descritte sopra (diagnostica su larga scala).

### Copy number variations (CNV)

Si definisce "CNV" un'alterazione genica analoga alle inserzioni e delezioni che però abbia interessato più di 1 kb di DNA. Queste alterazioni sono importanti, soprattutto nei processi di tumorigenesi.

La comprensione in tempi recenti dell'importanza delle CNV (e non solamente nella malattia neoplastica) ha portato alla messa a punto di metodologie NGS adatte alla misura specifica di questo tipo di alterazioni (prima effettuate in modo poco efficiente attraverso analisi microscopica del *banding* cromosomico piuttosto che con PCR, FISH e *microarray* classica o CGH). L'analisi avviene attraverso *paired-end sequencing* laddove segmenti brevi di DNA, anche se lontani tra loro molte centinaia di basi, sono accoppiati – *paired ends* – e quindi analizzati insieme. L'introduzione di specifici algoritmi avanzati di tipo bioinformatico ha quindi anche consentito l'analisi efficace di sequenze cosiddette chimeriche, ovvero sequenze che si trovano allo stato nativo in parti diverse del genoma e che prima dell'analisi – *chimeric read* – necessitano di un accoppiamento specifico.

### **DNA methylation**

Le variazioni epigenetiche ricoprono un ruolo fondamentale su come l'eredità genetica, rappresentata dalla sequenza nucleotidica, venga trasmessa di generazione in generazione. La metilazione della citosina è un marker di variazione epigenetica (necessario per la regolazione dell'espressione genica e per il silenziamento dei trasposoni e di altre sequenze ripetute). L'alterazione del processo di metilazione fisiologico (che non modifica le capacità di accoppiamento della citosimina) è ormai descritta come importante in molte patologie e non più solamente in quelle neoplastiche (dove la metilazione è uno degli eventi più precoci nella tumorigenesi). Le metodiche di analisi prevalenti per individuare la metilazione del DNA sono la reazione di *bisulfite conversion* e l'analisi della restrizione metilazione-specifica.

L'applicazione di tecniche di NGS in modo sequenziale alle metodologie indicate sopra rende ora possibile l'analisi dei pattern di metilazione con vantaggio in termini temporali ed economici notevoli rispetto alle metodologie classiche (analogamente all'analisi dell'espressione genica vera e propria). Tuttavia, *Genome Wide Analysis* (GWA) di questo tipo è ancora troppo costosa per un utilizzo su larga scala, per cui si procede solo a caratterizzazioni di aree di interesse, opportunamente arricchite.

### **Analisi trascrittomiche**

Le metodologie classiche di sequenziamento del DNA non consentivano l'identificazione di "nuovi" trascritti in quanto i geni analizzati erano, in qualche modo, preselezionati. Le metodiche di NGS consentono, attraverso la trascrizione inversa del mRNA in cDNA, un sequenziamento che può consentire non solo l'analisi dell'espressione genica, ma anche l'identificazione della base

genica di nuovi trascritti e quindi facilitare la scoperta di nuove varianti "splice".

Il *sequencing* trascrittomico, già effettuato sull'intero trascrittoma di alcuni modelli (*Drosophila*, *Arabidopsis* ecc.) e su alcune linee cellulari, è in qualche modo gravato dalla perdita della componente temporale (perdita quindi della possibilità di ricostruire modelli di cinetica cellulare). L'utilizzo di cosiddetti RNA "nascent" (ovvero appena generato) sembrerebbe consentire un superamento di questo limite attraverso un'analisi seriale di campioni multipli raccolti in momenti seguenti in modo da poter generare vere e proprie curve in funzione tempo. Il NGS ha anche consentito l'analisi su larga scala, attraverso un meccanismo di trascrizione inversa, e quindi sequenziamento, dei cosiddetti micro-RNA (miRNA) che si sono recentemente dimostrati essere dei regolatori cruciali nel determinare l'evoluzione cellulare. L'analisi trascrittomiche classica (mRNA) associata al sequenziamento dei miRNA consente l'identificazione di caratteristiche funzionali dell'accoppiamento miRNA-RNA target attraverso un'analisi quali-quantitativa e quindi la caratterizzazione di miRNA di recente scoperta.

### **Proteomica**

La comprensione dell'omeostasi cellulare e la regolazione dei meccanismi di comunicazione intra- e intercellulare non possono prescindere studi di genomica funzionale e di proteomica, ovvero l'analisi sistematica delle proteine presenti in una cellula/tessuto/organo/sistema. I dati provenienti dall'analisi proteomica integrano le misure molecolari e cellulari nella base dati su cui si inseriscono quindi quelle attività di bioinformatica e *modell-ing* matematico, alla base delle analisi proprie della *Systems Biology e Systems Medicine* (quando integrate con informazioni di tipo clinico).

Nei seguenti paragrafi descriveremo molto brevemente le metodologie tipiche dell'analisi proteomica.

### **Elettroforesi su gel (2D – two-dimensional)**

Consente la separazione all'interno di miscele complesse di proteine (nell'ordine di 1000 a 10.000) e utilizza come discriminanti peso molecolare e carica elettrica. *Isoelectric focusing* (IEF) e *sodium-dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis* (SDS-PAGE) sono i due metodi sequenziali (potenziabili con la *differential in gel electrophoresis*, DIGE) che consentono questa separazione. Le proteine "separate" attraverso la DIGE vengono quindi identificate (per studi di tipo biomarcatoriale) con la spettrometria di massa.

### **Spettrometria di massa**

La spettrometria di massa (*mass spectrometry*, MS) ha consentito importanti passi in avanti per l'identificazione di biomarcatori rilevanti a diversi processi, tutti rilevanti ai fini diagnostici e terapeutici:

- analisi dell'intero proteoma;
- individuazione delle modifiche post-traslazionali (*post-translational modifications*, PTM);
- analisi dell'effetto quantitativo della modulazione del *signalling*;
- dettaglio dell'interazione proteina-proteina (*protein-protein interaction*, PPI) per la caratterizzazione dei *pathways* rilevanti;
- identificazione di metaboliti patologia-specifici.

In termini di estrema semplificazione gli studi proteomici possono essere distinti in "approcci di scoperta" (*discovery approaches*) per la scoperta di nuovi marcatori e approcci di quantificazione e validazione (analisi quantitativa di molecole note). Nei primi i macchinari di riferimento sono strumenti che consentono una misurazione della massa molecolare con grande precisione (MALDI/

TOF/TOF, qTOF e LTQ Orbitrap), mentre nei secondi si utilizzano strumenti che sono "mass selective" (*triple quadrupole MS*, QQQ MS) ovvero con capacità di misurare quantitativamente molecole di una data massa, estraendole da miscele complesse (quali possono essere i liquidi biologici provenienti da esami di laboratorio eseguiti ai fini diagnostici). In particolare, questo tipo di misurazioni (quantitative) sono particolarmente rilevanti per gli approcci di *Systems Biology*.

### **Arrays quantitativi**

#### **(Quantitative Protein Arrays)**

La metodica della *reverse phase protein array* (RPPA) consente di identificare su un substrato di semplice lettura (un vetrino istologico) non solo l'espressione quantitativa di una proteina presente, per esempio, in un lisato cellulare tumorale, ma anche il grado di fosforilazione della proteina oggetto di indagine. Questo tipo di approccio quali-quantitativo estremamente focalizzato è stato e viene utilizzato in studi di *Systems Biology*. L'assenza di un elevato numero di anticorpi necessari a rilevare le proteine e le loro forme fosforilate è l'unico *bias*, al momento, di questo approccio, molto promettente per esempio nella valutazione degli effetti terapeutici in campo oncologico (soprattutto se sono utilizzati agenti attivi su grandi classi proteiche come fosfatasi e chinasi).

### **Immunoistochimica**

A latere delle metodiche *high-throughput* (omiche) l'immunoistochimica eseguita in modo omogeneo e su larga scala (come, per esempio, nello *Human Protein Atlas*) è importante negli approcci di *Systems Biology* e *Systems Medicine* dove le informazioni relative allo stato tissutale, cellulare e sub-cellulare di grandi coorti di pazienti sono necessarie. La verifica su base IHC si affianca agli studi di espressione omica e consente anche analisi dif-

ferenziali di semplice e immediata esecuzione su tessuti sani e patologici messi a confronto.

### **Fosfoproteoma**

Soprattutto in campo oncologico la conoscenza dello stato di fosforilazione delle proteine tissutali e cellulari riveste particolare importanza. Alcune metodologie specifiche di *enhancement* sono state utilizzate per migliorare l'analisi quali-quantitativa del proteoma fosforilato, eseguita con l'approccio già descritto della *2D gel electrophoresis* laddove la sonda anticorpale è specificamente diretta alle proteine fosforilate. Tra le metodiche di arricchimento più innovative ricordiamo la PAC (*phosphoramidate chemistry*), la IMAC (*immobilizer metal affinity chromatography*) o trattamenti fosfo-proteine specifici (diossido di titanio) prima di eseguire analisi classiche in MS. L'individuazione sistematica dei siti di fosforilazione all'interno delle proteine è di cruciale importanza per la comprensione dei meccanismi patologici, soprattutto ai fini dell'identificazione di molecole a effetto terapeutico. Approcci di *Systems Biology* hanno consentito la creazione di librerie di siti di fosforilazione, molti dei quali derivati da analisi bioinformatica di modelli matematici.

### **Metaboloma**

L'analisi biochimica (e fisiologica) del comportamento cellulare, letta attraverso un'analisi quantitativa dell'asset metabolico, consente di acquisire informazioni rilevanti ai fini della comprensione degli eventi di deregolazione che insistono sulla cellula in stati patologici.

Le modifiche dell'assetto metabolico nei fluidi biologici sono classicamente analizzate con risonanza magnetica (*nuclear magnetic resonance*, NMR), cromatografia a gas (*gas chromatography*, GC) e liquida (*liquid chromatography*, LC). Limitatamente ad alcune patologie neoplastiche (come

il cancro della prostata) la metodica si è rivelata utile nell'identificare biomarcatori che, associati a quelli più strettamente clinici, potrebbero incrementare sensibilmente i livelli di accuratezza e specificità degli stessi, tanto in ambito diagnostico che di follow-up dei trattamenti specifici.

### **Studi funzionali**

Finora limitati all'analisi di singoli geni o dell'interazione gene-gene, in *Systems Biology/Systems Medicine* si spingono necessariamente in un contesto "di sistema" attraverso studi (di perdita) di funzione genica portati avanti a livello dell'intera cellula (cosiddetti *genetic screens* o attraverso esperimenti di *RNA interference*). Vengono quindi associati con approcci omici classici, con studi su singoli geni/singole proteine e con approcci di modellizzazione matematica.

### **Interferenza RNA (RNAi)**

Inserendo attraverso varie metodiche del "*double-stranded DNA*" (dsDNA) all'interno della cellula si blocca il meccanismo di traslazione, portando alla deplezione di proteine nascenti (*wild type protein*) all'interno della cellula e alla degradazione del mRNA "maturo" attraverso l'induzione del complesso di silenziamento dell'RNA (RNA-induced silencing complex, RISC). Selezionando il tipo di dsDNA che si inserisce nella cellula si può, virtualmente, analizzare ogni *readout* funzionale e questo, unito alla capacità di eseguire analisi robotizzate su ampia scala (cosiddetta *high content analysis*), rende questa metodica particolarmente potente.

### **Interazioni proteina-proteina e proteina-DNA**

Le informazioni sull'interazione tra le proteine (*protein-protein interaction*, PPI), insieme a quelle quali-quantitative sulla regolazione traslazionale

e post-traslazionale oltre che delle costanti di legame sono elementi fondamentali per la *Network Analysis* alla base degli approcci di sistema. Molteplici sono le metodiche oggi utilizzate per identificare mappature delle PPI nell'uomo. Alcune di queste, di tipo *high-throughput (protein array)*, hanno consentito di analizzare anche le interazioni proteina-DNA e un approccio multidimensionale con screening anche in funzione del tempo, necessario alla modellizzazione matematica in *Systems Biology*.

### Modelli cellulari, tissutali e animali, biobanche (cenni)

Il miglioramento delle terapie “*tailored*” o “*targeted*” è sicuramente dipendente anche dalla disponibilità di linee cellulari ben caratterizzate da utilizzare, in sostanza, come modello iniziale (ovvero da utilizzare nelle fasi sperimentali precoci) nello sviluppo di nuovi approcci farmacologici. Gli organismi “modello” rappresentano sicuramente un'evoluzione rispetto alle linee cellulari. A questi strumenti si affiancano le banche tissutali annotate con elementi di informazione clinica omogenei e di alta qualità (necessari e fondamentali per studi biomarcatori, di caratterizzazione delle *pathways* e *networks* molecolari).

Tutte queste componenti sono chiave per ogni approccio di *Systems Biology* o strategia di *Systems Medicine* per la comprensione delle malattie, la loro ridefinizione tassonomica e, quindi, il loro trattamento “personalizzato”.

L'integrazione delle informazioni (in gran parte evidenze di tipo sperimentale e di natura osservazionale) provenienti da modelli e tessuti umani (biobanche) rappresenta una sfida non indifferente. Il lavoro fondamentale di Hanahan e Weinberg relativo alle “*hallmarks*” del cancro ha tuttavia dimostrato come (almeno nel cancro) sia pos-

sibile raggruppare le ontologie informative in un limitato numero di “tratti” (*traits*) che le cellule devono acquisire per divenire “maligne”. È possibile pensare quindi in modo “integrativo” e “multiscala” dove il concetto della malattia come un “*system failure*” (inferendo quindi un potenziale esplorativo agli approcci di *Systems Biology/Systems Medicine* decisamente superiore a quello degli approcci classici) sta, proprio nel momento in cui questo Quaderno viene compilato, suscitando una discussione nella comunità scientifica molto vivace.

Una comprensione a livello “sistemico”, proposta dall'approccio promosso in *Systems Biology/Systems Medicine* richiede, infatti, una modifica del modo con cui vengono percepiti (nella metodologia di base e nelle potenzialità investigative) gli approcci biologici classici. Mentre, infatti, la comprensione del ruolo di singoli geni o proteine resta importante, è necessario spostare l'attenzione sulle dinamiche dell'ontologia fisiopatologica intesa come “emergenza di un sistema”. Bisogna comunque tenere in considerazione che questa tipologia di approcci integrativi, dove sono necessarie tanto la componente biologica, quanto quella clinica e computazionale, ora è possibile solo grazie all'evoluzione degli strumenti quali i modelli cellulari, animali e le biobanche, oltre che alla capacità di avere le informazioni “omiche” in tempi rapidi e a costi sostenibili.

### Database di espressione e variabilità genetica

Le tecnologie “*high-throughput*” stanno producendo una mole di dati non solo di dimensioni sempre crescenti, ma anche sempre più complessi, che pongono una sfida non indifferente sul come i dati stessi vengono generati e analizzati nel tentativo di individuare cluster di significatività. In questo paragrafo descriveremo brevemente come

questo flusso di dati è organizzato in database gestiti con metodologie cosiddette di ampia scala per organizzare i dati in modo che siano utile in approcci di *Systems Biology/Systems Medicine*.

A seconda che si tratti di database di variazione genetica o dati di *gene expression*, le modalità con cui i dati possono essere organizzati e conservati possono variare. La sfida è renderli sempre e comunque disponibili per studi che superino, per esempio, l'approccio ontologico classico (tipico delle analisi di varianza genetica, centrate su una singola patologia di riferimento) o l'approccio interamente *uncontrolled* e non relato alle informazioni cliniche degli studi di espressione genica.

### Variatione genetica

Questa tipologia d'informazione era disponibile da prima che lo fosse quella relativa alla sequenza completa del genoma umano. Il concetto alla base dell'utilità di queste informazioni negli studi di *Systems Biology/Systems Medicine* risiede nella possibilità di collegare, con metodologia computazionale avanzata, le mappe stesse di varianti genetiche a una singola patologia o, meglio ancora, a qualsiasi fenotipo.

Le informazioni disponibili (che riportiamo sommariamente come referenza per ulteriore approfondimento) possono essere classificate sinteticamente in:

- database di SNP: quello sicuramente emergente (e punto di riferimento per ogni esercizio di mapping SNP/genoma è il dbSNP ospitato dal *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>]);
- database di varianti strutturali: queste varianti non sono sistematicamente "collezionate" come gli SNP. Riportiamo i più significativi in termini di dimensioni e stati di aggiornamento:

- *database of genomic variants* (DGV: <http://projects.tcag.ca/variation>),
- *NCBI database for structural variation* (dbVar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>),
- *European Bioinformatics institute – EBI Database of Genomic Variants Archive 7DGVa*: <http://www.ebi.ac.uk/dgva/>),
- *Sanger center DatabasE* (DECIPHER: <http://decipher.sanger.ac.uk>);
- database per "*disease-causing variants*": è opinione comune che queste risorse siano ancora gestite in maniera non ottimale soprattutto per la condivisione di informazioni che chiarificano la correlazione di varianti genetiche e ontologie mendeliane. Riportiamo quelli più significativi:
  - *The Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>). Dati raccolti fin dagli anni Sessanta, non solo sulle ontologie mendeliane, ma anche su patologie di tipo poligenico,
  - *The Human Genome Variation database of Genotype-to-Phenotype information* (HGvbase: <http://hgbaseg2p.org/>). Implementa informazioni di tipo clinico-epidemiologico provenienti da *large-scale association studies*,
  - *The Human gene Mutation Database* (HGMD: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>), di tipo commerciale,
  - *The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer* (COSMIC: <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic>). Nel 2011 aveva raccolto i dati relativi a 1,7 milioni di esperimenti su circa 500.000 tumori.

È utile comunque ricordare che vi è una moltitudine di database locus-specifici che sono sempre più collegati (anche per questioni di sostenibilità strutturale ed economica) a quelli elencati sopra.

- **large scale repositories**: citiamo brevemente lo European Genome-Phenome Archive (EGA:

<http://www.ebi.ac.uk/ega/>) e il database GAP (dbGAP) al NCBI che sono le due risorse principali per lo scambio di informazioni su larga scala di dati di genotipizzazione associati a informazioni fenotipiche;

- **genomi di riferimento:** dopo il *release* nel 2001 della prima sequenza dell'intero genoma umano la conoscenza della variabilità genetica si è approfondita considerevolmente. Studi "di popolazione" sono quindi stati effettuati, a livelli crescenti di genotipizzazione, fino ad arrivare a esperimenti tipo il "1000 genome project" ([www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)). Informazioni in questa tipologia di database sono sicuramente utili per ogni approccio integrativo multiscala.

## Espressione genica

Sin dalla fine degli anni Novanta le alterazioni di espressione genica sono state investigate allo scopo di collegare alcuni pattern di variazione a determinate espressioni fenotipiche. Molto precocemente, per esempio, si sono prodotte classificazioni innovative di alcune forme di leucemia.

I dati relativi a un numero elevato di esperimenti di associazione sono ora, in varia forma, organizzati in database pubblicamente disponibili (i) e altri a connotato pubblico o commerciale (questi ultimi contengono dati rilevanti di espressione genica collegata a specifiche attività sperimentali, ii).

- **Archivi di dati da espressione genica:** ce ne sono due particolarmente rilevanti, l'*Array Express* (<http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress>) e il GEO. Alcune modifiche nelle *policy* editoriali delle più importanti riviste del settore hanno fatto sì che questi database crescessero nei contenuti e anche qualitativamente in modo molto rapido. La disponibilità di questi dati ha aperto la strada all'annotazione personalizzata frutto

di esperimenti "privati". Questo continuo esercizio ha dato quindi origine alle *repositories* a "valore aggiunto" descritte sinteticamente nel sottoparagrafo successivo. In generale, il "valore aggiunto" è rappresentato dal fatto che i dati originali manipolati dalle aggiunte personalizzate hanno consentito anche che la trasformazione dei dati originali (spesso in annotazioni di difficile comprensione e gestione da parte del ricercatore "ordinario") li traslasse in formati più *user-friendly*.

- **Database a valore aggiunto:** anche in questo caso due sono di particolari rilievo: *Oncomine* (Rhodes, 2004; <https://www.oncomine.org/resource/login.html>) e *Gene Expression Atlas* (Kapushesky, 2010; <http://www.ebi.ac.uk/gxa/>) in aggiunta ad alcuni di tipo commerciale che non verranno descritti in questo paragrafo.

## Infrastrutture per la ricerca e il training

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento della capacità di acquisire dati sperimentali tale che ora la loro analisi ed interpretazione rappresentano di fatto la sfida reale. Questa può essere affrontata esclusivamente attraverso approcci che prevedano l'integrazione di metodologie che provengono da campi storicamente separati quali l'informatica, la biologia, la *computer science*, la chimica e anche le scienze cliniche, a convergere in metodologie proprie della *Systems Biology* e *Systems Medicine*.

È evidente che, a prescindere dagli ostacoli di natura tecnico-metodologica, il corretto *training* dei professionisti ingaggiati in questi approcci rappresenta esso stesso una sfida. I *tools* educazionali, quindi, fanno parte a tutto spessore degli strumenti necessari agli approcci integrati multiscala tipici, appunto, della *Systems Biology* e *Systems Medicine*. Non solo, nella lista degli *stakeholders* intorno a

questo dossier, oltre a biologi cellulari e molecolari, chimici, bioinformatici e medici non dobbiamo dimenticare il *lay-man*, in altre parole il pubblico generale. La dovuta attenzione, per esempio, al fatto che ormai sul web sono disponibili molteplici informazioni non verificate che possono confondere il portatore di una patologia diviene ancora più necessaria quando si tratta di comunicare i contenuti di approcci altamente innovativi quali quelli pertinenti alla *Systems Biology e Systems Medicine*.

### Bioinformatica e modellizzazione

La descrizione degli strumenti bioinformatici e matematici utilizzati negli approcci di *Systems Biology e Systems Medicine* prescinde sicuramente l'oggetto di questo trattato. Ci limiteremo a descrivere il meccanismo/procedura con cui è generato e testato un modello di un sistema biologico. L'applicazione di strumenti di bioinformatica per esempio ai meccanismi di *signalling* cellulare deve necessariamente seguire degli step procedurali che, in un'ottica di estrema sintesi, possono essere così elencati:

- i dati che sono raccolti, per esempio, nei database del tipo descritto nei precedenti paragrafi vengono utilizzati per individuare le molecole (proteine) coinvolte in una determinata *pathway* e la tipologia di interazione. Ovviamente, anche la più raffinata delle informazioni biomediche non sarà mai completa al livello che sarebbe necessario per costruire un modello perfetto. Quindi questo approccio comprenderà anche ipotesi soprattutto concernenti le *network* proteiche e le loro dinamiche;
- le informazioni vengono quindi analizzate e organizzate per fornire la *blueprint* di un modello e questo, di norma, consiste in un set di equazioni matematiche che sono quindi elab-

orate per generare simulazioni e analisi per dettagliare le proprietà del "sistema" modellizzato e quindi suggerire esperimenti da trasporre dall'*in silico* all'*in vitro*, di fatto – potenzialmente – ottimizzando questi ultimi;

- gli esperimenti forniscono informazioni preziose per raffinare il modello. Il *merging* dei dati matematici e quelli sperimentali genera un processo di *model calibration*, iterativo e continuo, che consente al modello di evolvere e quindi essere disponibile per ulteriori simulazioni e analisi;
- a questo punto il modello viene utilizzato per predire il risultato di esperimenti *in vitro* basati sulle evidenze delle simulazioni elaborate sul modello stesso. Il risultato di questo esercizio predittivo assegna al modello un valore relativo alla sua capacità predittiva. Il modello viene quindi "validato" e se ne conosce il suo potere predittivo;
- un modello validato, di per sé, è già un risultato molto rilevante in quanto dà la possibilità di verificare ipotesi di intervento che si piazzino molto precocemente in un determinato processo biologico. Questo può essere d'aiuto nella selezione dei target farmacologici, per effettuare uno screening a monte di quegli ambienti molecolari dove non avrebbe avuto senso impiegare tempo e risorse con esperimenti *in vitro*.

Un modello generato in un contesto di *Systems Biology* apparirebbe quindi come l'approccio più coerente per affrontare la complessità, posto che l'input a monte sia il più completo possibile. La complessità può essere intrinseca al sistema (numero delle componenti e delle interazioni considerate), oppure essere connessa alla molteplicità delle scale spazio-temporali che si rendono necessarie per una migliore definizione e quindi derivare anche dalle perturbazioni del sistema stesso (es. un sistema biologico complesso perturbato da una patologia). A tacere, ora, il livello

di complessità che può raggiungere un essere umano affetto da un cluster di patologie convergenti (comorbilità) possiamo concludere questo paragrafo citando almeno quattro esempi in cui oggi un approccio di *Systems Biology* è ritenuto adeguato, se non propriamente un vero e proprio requisito:

- disegno sperimentale e validazione di ipotesi riguardanti la dinamica, l'organizzazione spaziale e la struttura di *pathways* biologiche;
- studio di network biochimici altamente interconnessi e integrazione di dati da tecnologia *high-throughput*;
- identificazione e analisi di dinamiche non-lineari nei sistemi di *signalling* cellulare;
- identificazione di biomarcatori e target terapeutici basati su modelli.

Resta ovviamente la sfida rappresentata dalla “scalabilità” dei modelli, che pone sfide molto serie di tipo computazionale.

## Conclusioni e prospettive

Le metodiche di misura nei campi della biologia molecolare e cellulare hanno visto negli ultimi anni un enorme sviluppo tecnologico. In particolare (ma non solamente) nel *sequencing* la capacità di output è incrementata di diversi ordini di magnitudine e, conseguentemente, tempi e costi si sono decisamente ridotti (in maniera inversamente proporzionale alla mole dei dati a disposizione).

Questo processo ha contribuito fortemente allo sviluppo della disciplina della *Systems Biology* che, quindi, pone le sue basi in tutte quelle tecnologie che consentono, su scala *genome-wide*, analisi del DNA, del mRNA delle proteine e dei metaboliti. Ovviamente, di pari passo alla velocità con cui le analisi vengono effettuate – anche grazie a una rapida evoluzione degli strumenti propri della

*computer science* applicata alla biologia e alla medicina – *computational biology/medical informatics* –, è andata crescendo esponenzialmente la mole di dati prodotti e proprio nel dare significato a questi dati – ovvero trasformarli in informazioni e modelli utili per prevedere l'outcome di un certo stato di modifiche nell'assetto genetico/proteomico/metabolomico/esposomico e quindi di consentire lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche/terapeutiche – risiede la vera sfida dei tempi attuali.

Questa sfida non è indifferente e richiede la messa in opera di infrastrutture di tipologia completamente diversa, come per esempio, al livello delle piattaforme cliniche di realtà capaci di generare dati in grande quantità e di elevata omogeneità oltre che, sul versante meramente tecnologico, capacità di gestione del “dato” a livelli quali-quantitativi mai visti.

Qualità e standardizzazione del formato in cui il materiale di studio (tessuti, cellule, liquidi biologici ecc.) e dati (di qualsiasi genere, clinico/epidemiologici, omici ecc.) sono generati, conservati e analizzati sono fondamentali per il loro utilizzo in qualsivoglia sforzo di *network analysis* e modellizzazione.

Gli approcci di *Systems Biology* (tecnologie, modellizzazione) contribuiranno grandemente alla raccolta di informazioni rilevanti per l'identificazione di nuovi target terapeutici e quindi approcci innovativi di diagnosi e terapia che, se correttamente interpretati, consentiranno a loro volta l'applicazione di un approccio veramente personalizzato di *Systems Medicine*.

Possiamo affermare con tranquillità che è oggi possibile analizzare completamente il genoma e il trascrittoma di ogni singolo paziente. I dati provenienti da questa analisi, se integrati quindi con dati di origine clinica, proteomica e metabolomica (ed esposomica), possono dare luogo a un processo

il cui risultato è un modello affidabile potenzialmente utile, ad esempio per stabilire il profilo di risposta e tossicità di un dato paziente a un certo farmaco o a una combinazione di farmaci.

Dal punto di vista bioinformatico, poi, l'evoluzione da una *network analysis* a due dimensioni ad analisi che fattorizzano, per esempio, anche il fattore tempo (cosiddetto *time-resolved data taking*) e informazioni fenotipiche multivariate potrà consentire l'affinamento delle metodologie di indagine vera e propria fornendo elementi di infor-

mazione sempre più utili ai fini del processo decisionale clinico.

Nel pianificare modelli gestionali, anche tecnologici, della complessità in medicina non può non tenersi conto degli strumenti a elevata tecnologia descritti in questo capitolo, delle infrastrutture dedicate (ricerca e *training*), nonché delle *repository* di informazioni globali (database) associate a piattaforme cliniche e biobanche dedicate come strumenti propri e imprescindibili degli approcci di *Systems Biology/Systems Medicine*.



## 7. Informazione, formazione e *Capacity Building* in medicina della complessità

Esperienze di formazione nel nostro Paese con contributi dei colleghi professionali dei fisioterapisti e degli infermieri.

### Limiti della formazione per ontologie

Alla base del pensiero medico in epoca post-moderna si colloca il concetto di **complessità**, che, pur essendo stato accettato a livello teorico e descrittivo, non ha ancora trovato un adeguato inserimento nell'insegnamento e nell'attività clinica. La medicina pratica ha proceduto – si potrebbe dire – secondo percorsi semplificati, sostenuti e garantiti dai riferimenti offerti dalle evidenze elementari disponibili, ma privi del sostegno offerto da una parallela riflessione teorica di profondità appropriata.

La medicina basata sulle evidenze, per sua natura, in generale ricerca e ottiene evidenze relative a malattie a definizione ontologica ben circoscritta, con studi clinici focalizzati su pazienti il più possibile privi di altre condizioni cliniche rilevanti che risulterebbero “confondenti” per le evidenze ricercate. Alla base della significativa “aporia” che scaturisce dall'impiego di evidenze elementari per pazienti complessi vi è un impraticabile binomio, per cui l'intero impianto “probatorio” delle evidenze raccolte, spesso fortemente strutturate in revisioni sistematiche e tradotte in Linee guida, viene quo-

tidianamente messo in discussione dalla realtà umana e clinica del singolo paziente, caratterizzata da eventi tra loro altamente interagenti, che evolvono in modo non lineare e sotto la forte influenza di condizioni anche non direttamente somatiche. La nostra struttura formativa è da decenni tradizionalmente basata sulle ontologie e fortemente influenzata dall'impegnativa e tendenzialmente rigida architettura di una conoscenza evoluta su basi spiccatamente strutturali e classificative.

I curricula sono stati approntati con il preciso obiettivo di trasferire le conoscenze e le competenze specifiche e settoriali generate attraverso l'articolazione della medicina nelle specialità, in linea con un approccio riduzionistico.

Concordemente, dall'analisi dei singoli settori individualmente, il riduzionismo ha mosso l'approfondimento semplificativo che ha reso possibile lo sviluppo attuale delle nostre conoscenze. In questo contesto la visione sistemica è apparsa come una pericolosa e a tratti inquietante modalità di allontanamento dalla rassicurante e ordinata capacità di analisi dello specialismo. La complessità, pertanto, è un tema sostanzialmente non presente al momento in modo organico nella formazione curriculare e post-curriculare. Tuttavia essa, come ben illustrato nei diversi interventi di questo Quaderno, è oggi una realtà clinica ben presente e in

continua espansione, in rapporto all'invecchiamento della popolazione e alla capacità della medicina e della società di arginare condizioni morbose diverse, che spesso oggi evolvono nel senso della cronicità, creando situazioni a complessità elevata e incrementale. Questo è ben presente nell'elenco delle problematiche all'attenzione del Servizio Sanitario Nazionale e lo è, fortunatamente, nella sensibilità dei medici che hanno un'attenzione complessiva per il loro paziente. Affrontare questo problema in modo diretto e organico appare oggi doveroso, allo scopo di offrire al discente una guida che lo accompagni dalla visione "semplificata", riduzionistica, necessaria ma parziale verso la capacità di "comprendere", orientarsi e orientare nell'identificazione e nella gestione (sul piano diagnostico e terapeutico) della complessità nella pratica clinica. In altre parole, i cambiamenti sul piano epidemiologico e clinico generano la necessità di un processo formativo diverso da quello utilizzato fin adesso, poiché quest'ultimo può non essere sufficiente e quindi funzionale alla già avvenuta metamorfosi. Fino a oggi il processo decisionale medico prevedeva una "catena di esclusioni" di quadri patologici per arrivare alla diagnosi. Ne è esempio il pensiero "euristico": il medico di elevata esperienza ricerca nella propria memoria il quadro più simile a quello che gli è di fronte, escludendo gli altri. Analogamente, le *flow-chart* oggi ampiamente utilizzate prevedono percorsi (diagnostico-terapeutici) sequenziali, che giungono alla diagnosi di malattia attraverso l'esclusione (guidata dalla *Evidence-Based Medicine*, EBM) di altre. Di fronte alla complessità, al processo di esclusione deve essere associata la capacità di includere i diversi elementi, poiché tutti contribuiscono alla genesi del quadro. In altri termini il solo approccio riduttivo si associa a una rilevante, e spesso deviante, perdita di informazioni preziose. L'approccio "inclusivo" rappresenta quindi il solo

approccio che rispetti l'interezza dei "descrittori" necessari per garantire l'efficacia della medicina clinica. Non è tuttavia da tralasciare un altro elemento tipico della medicina clinica: la convergenza di condizioni cliniche diverse su un unico elemento clinico dominante. In un paziente con più patologie, ciascuna di queste potrà "convergere" contribuendo in quote e in tempi diversi alla genesi del "sintomo" e/o "segno" dominanti in quel momento (es. la dispnea, la febbre, l'anemia). Quindi il rilievo e la gestione oculata di tutti i descrittori presenti, da sempre cifra caratteristica della buona medicina, come metodo che permette la piena analisi e la corretta sintesi dei problemi della singola persona. Lo scenario attuale della formazione in medicina vede il crescente opportuno ricorso a metodologie didattiche di tipo "*problem-solving*", che rappresentano certamente una modalità assai appropriata per consentire ai discenti di prepararsi a orientarsi nell'ambito delle condizioni morbose che si propongono alla loro attenzione nella pratica clinica. È importante, tuttavia, che l'approccio di tipo *problem-solving* si svolga non confinando la soluzione del problema alla visione semplificata ontologica, per cui la soluzione tende spesso a ridursi all'individuazione della "malattia" dominante del quadro clinico proposto, ma tenda all'analisi inclusiva dei diversi elementi clinici rilevati. Si può così realizzare un processo formativo in cui l'analisi degli elementi relativi a un problema, che non si cerca necessariamente di semplificare onde evitare di "perdere" informazioni, procede mantenendo attiva tutta la serie di elementi potenzialmente in gioco. Concettualmente ci si muove da un approccio riduzionistico a uno olistico, da processi esclusivi a processi (e percorsi) contemporaneamente esclusivi e inclusivi, da *problem-solving* settoriale o super-settoriale "vecchia maniera" a un *problem-solving* su problemi ad alta complessità. La modalità, o le modalità, attraverso cui raggiungere questo diverso

obiettivo formativo (che la modificata realtà clinica rende irrinunciabile), deve essere individuata con cura, ripensando l'intero impianto della formazione. Già da anni la medicina ha avvertito la necessità di modificare e ampliare gli orizzonti offerti dall'EBM, introducendo, o forse meglio re-introducendo, la quota comunicativa, "narrativa", per affrontare la "dimensione persona" nel proprio paziente, nell'ambito della cosiddetta "medicina narrativa". L'espressione "*narrative medicine*" compare per la prima volta nell'archivio elettronico Medline della *National Library of Medicine* statunitense nel 1996, quando due studiosi norvegesi pubblicano un articolo dal titolo "*The story of suffering. On the traces of narrative medicine*", relativo alla valutazione della capacità di un nuovo metodo di induzione e di raccolta della storia clinica in medicina. Rita Charon, uno dei pionieri nella valutazione e valorizzazione della medicina del racconto, ha definito, nel 1993, la "*narrative medicine*" come "*medicine practiced with the narrative competence to recognize, interpret, and be moved to action by the predicaments of others*" ("medicina praticata con la competenza narrativa del riconoscere, interpretare e passare all'azione sulla base delle situazioni difficili degli altri").

I principali vantaggi di questo modello d'intervento sono i seguenti:

- esplorare l'esperienza della malattia. Le idee del paziente a proposito del problema e le sue sensazioni; che cosa si aspetta dalla visita medica e quali informazioni desidera;
- comprendere la persona nella sua totalità (incluse le emozioni) e il suo contesto (la famiglia, gli effetti che la malattia ha sulla sua vita);
- trovare un terreno comune tra medico e paziente (*partnership*).

Sebbene la medicina narrativa affronti per sua natura l'aspetto multidimensionale del paziente, non può costituire da sola lo strumento formativo per la complessità.

L'obiettivo formativo della medicina della complessità è "costruire" un medico capace di muoversi con agilità attraverso i vari setting di conoscenza, intuendo quale disciplina o capacità un determinato snodo decisionale può richiedere. Si tratta di una modalità didattica basata principalmente sulla trans-disciplinarietà, strumento che consente ai vari attori del sapere di costruire e offrire una conoscenza dinamica, dove il valore della probabilità, da consapevolezza dell'incertezza, si trasformi in ponte verso una visione – e una conseguente messa in opera – critica ma costruttiva degli strumenti che la scienza oggi fornisce.

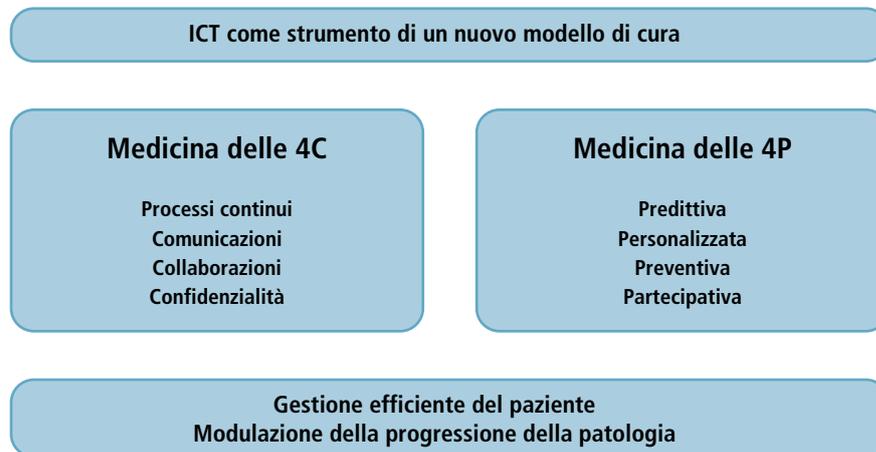
### **Team Learning e insegnamento per processi**

La ricerca di un approccio metodologico che potesse integrare con coerenza questi elementi fondamentali ha portato all'individuazione di una modalità interdisciplinare che può suggerire concretamente modalità di spazio e azione coerenti con le teorie enunciate, alla base della filosofia della scuola. Questa modalità, che ha indotto presso alcune Università come l'Università di Harvard anche la costituzione di uno spazio fisico specificamente dedicato, suggerisce una serie di azioni:

- la progettazione nelle Scuole di Medicina di modalità formative e di spazi funzionali e fisici al fine di facilitare un insegnamento interdisciplinare che stimoli le diverse intelligenze di ogni allievo;
- il disegno di moduli di formazione che evolvano da tipiche lezioni frontali a *team learning* con particolare attenzione a sviluppare la capacità "di squadra" di risolvere i problemi;
- un approccio integrato alle modalità utili per lavorare su sistemi complessi in modo efficace e strutturato;
- la messa a punto di Linee guida per formare i docenti a operare nel nuovo formato.

## Uno scenario in evoluzione

### Cure integrate supportate dall'ICT



**Figura 7.1** Medicina delle 4P e delle 4C. ICT, *Information and Communication Technology*.

Questa modalità innovativa di insegnamento dovrà avere come fondamentale complemento l'attività di *staging*, per un efficace equilibrio tra teoria e pratica, con sviluppo della capacità di operare secondo le linee indicate dal Capitolo Metodologico. Non è da trascurare un'altra implicazione essenziale del progetto, che completa quanto finora illustrato per entrare nella vita reale del paziente e nell'ambulatorio del medico. Si deve rendere il medico un interprete partecipe del dialogo/scambio con il paziente, trasformando in prassi vitale e concreta quel valore costitutivo e fondante della scienza medica – l'*humanitas* – talora percepito come aggiuntivo e secondario. Valore oggi spesso trascurato in favore di una specializzazione sempre più spinta, che riduce il medico a scienziato tecnocrate trascurandone il ruolo di indagatore profondo di quel complesso connubio tra corpo e mente che è al centro della ricerca e della conoscenza.

Della Medicina delle 4P (*Systems Medicine*) la medicina Personalizzata e quella Partecipativa parlano

in questo senso, così come tutte le 4C (*Figura 7.1*). La medicina della complessità offre nella società attuale importanti aperture per un'efficace e concreta risposta ai bisogni sanitari in evoluzione. Da un lato si apre alla medicina sociale (intesa in senso classico) come un elemento centrale della medicina attuale, perché l'attenzione alle persone più fragili socialmente e clinicamente porta con sé l'attenzione alla grandissima parte dei bisogni ai quali un sistema sanitario deve dare risposta. Dall'altro e in modo consequenziale si rivolge alla *Global Health*, nella quale s'identificano gli ammalati cronici, gli anziani, i poveri, ma anche i migranti. In quest'ottica si coniugano ruoli scientifici, ruoli di relazione, ruoli clinici e ruoli organizzativi, in un'unità inscindibile, perché rappresentano gli elementi costitutivi della medicina stessa.

Risulta pertanto necessario che la futura classe medica sia in grado di analizzare nella sua interezza il tema della complessità in medicina; l'inquadramento del paziente, oltre a una valutazione completa, appropriata ed esauriente della

## Complessità

Complessità della malattia, paziente complesso, strumenti della complessità, ruolo della complessità

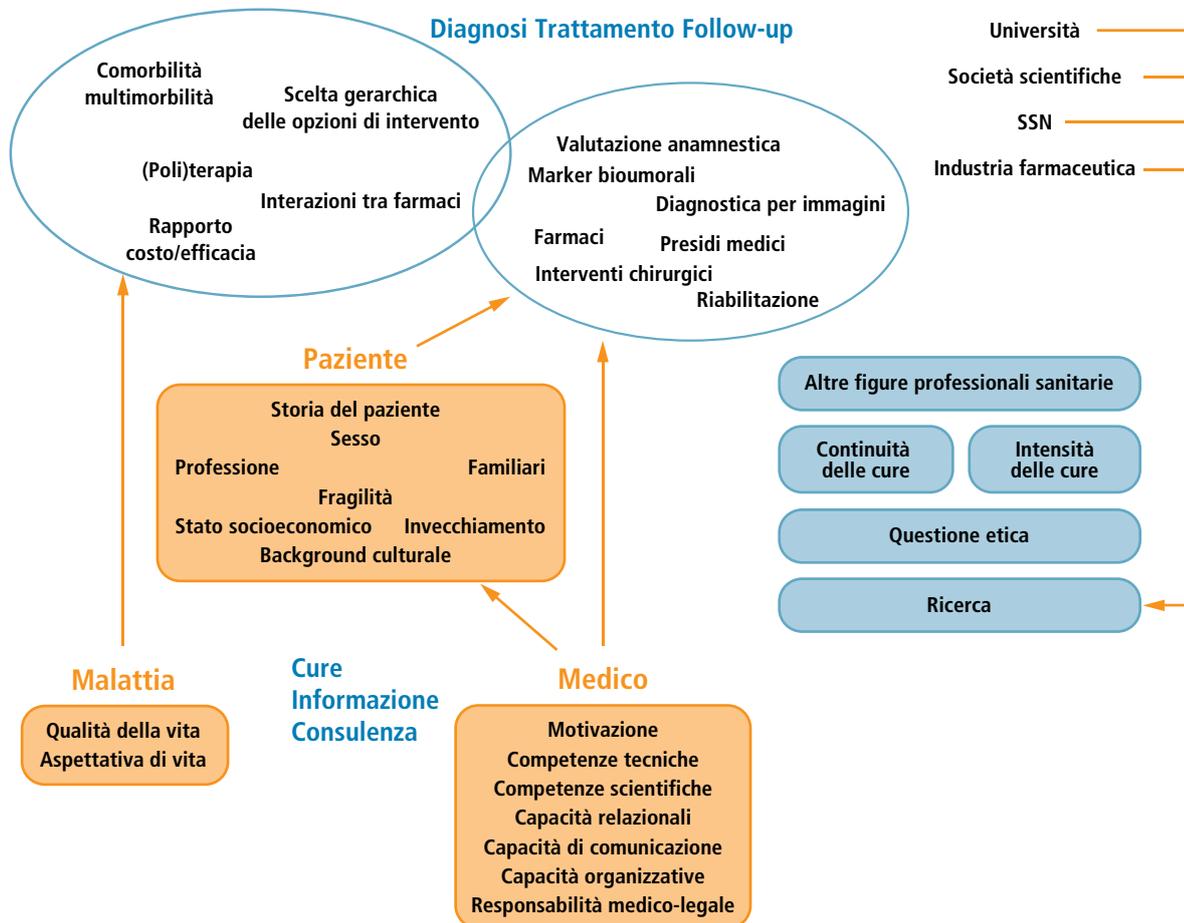


Figura 7.2 Il medico del futuro e la complessità.

sua storia clinica (eventuali comorbilità, politerapie in atto ecc.), non potrà prescindere dalla valutazione della storia personale e familiare del paziente e dall'interazione con altre figure professionali sanitarie. Oltre a possedere competenze tecniche, relazionali e organizzative, il medico del futuro dovrà pertanto, essere in grado di utilizzare tutti gli strumenti a sua disposizione per analizzare nella sua interezza la complessità in medicina, con costante attenzione, oltre a quanto necessario per un'appropriata gestione clinica e

relazionale del paziente complesso, agli elementi etici, di ricerca e di comunicazione necessari per una crescita armonica delle azioni in questo campo (Figura 7.2).

La "creazione" di un medico che sia il punto di riferimento del paziente nell'approccio olistico e che mantenga un flusso dialogico costante con lui nel processo curativo e riabilitativo, qualunque siano gli strumenti in possesso del paziente stesso, rende il medico il centro nevralgico della complessa rete del sistema sanitario, come colui che

ha le competenze e le informazioni operative necessarie per indirizzare correttamente il cittadino verso i luoghi e i modi di cura a lui più idonei. Nel processo formativo per processi la *Systems Medicine* può rappresentare uno strumento potenzialmente assai valido, che attende di essere sviluppato e applicato.

*“As for the Future, your task is not to foresee, but to enable it”.*

*The Wisdom of the Sands*  
Antoine de Saint-Exupéry

### **Systems Medicine nella complessità: il futuro della formazione**

Il termine *Systems Medicine* indica l'applicazione degli approcci scientifici tipici della *Systems Biology* alla ricerca e alla pratica medica (si veda estesamente nel Capitolo 4). Il suo obiettivo è integrare dati medici/biologici a tutti i livelli del network cellulare utilizzando come strumento modelli computerizzati e matematici, allo scopo di comprendere la fisiopatologia nel suo complesso, formulare diagnosi attente alla complessità e impostare terapie coerenti con le multimorbilità e con i quadri clinici a genesi complessa.

È una disciplina dalle molte potenzialità, che devono essere ancora attuate. Una di queste è l'utilizzo dell'elemento caratterizzante la *Systems Medicine* nel processo formativo per la gestione della complessità: il passaggio dalla visione riduzionistica a quella olistica, senza perdere informazioni, ma guadagnando in integrazione di sistemi.

In altri termini, la *Systems Medicine* per la complessità ha come obiettivo quello di mutuare modelli della *Systems Biology* per la comprensione del paziente complesso e per l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche.

In questo contesto, lo strumento più adatto per

formare all'approccio della *Systems Medicine* è la “**Fenomica**”: fenotipizzazione su larga scala.

Negli ultimi vent'anni, molti ricercatori hanno proposto la “Fenomica” come strumento fondamentale per fare avanzare la ricerca in biologia e in medicina e raggiungere in clinica una medicina realmente personalizzata.

Il termine fenomica si riferisce all'acquisizione di dati fenotipici ad alta dimensionalità su un intero organismo. L'obiettivo fondamentale della fenomica è identificare le relazioni causali tra genotipo, fattori ambientali e fenotipo.

I risultati provenienti da recenti studi di associazione genomica (*Genome Wide Association Study*, GWAS) hanno mostrato con chiarezza che alla lista di varianti genetiche che influenzano un fenotipo deve sempre essere associata una precisa caratterizzazione del fenotipo stesso. I GWAS hanno identificato varianti associate a fenotipi che riescono a spiegare soltanto una piccola parte della variazione fenotipica. Un tipico esempio è l'altezza umana, per cui sono stati identificati 180 varianti che riescono a spiegare soltanto il 10% della variabilità genetica. Risultati simili sono stati trovati per altri tratti complessi come il morbo di Crohn, il cancro al colon, il cancro alla prostata, il diabete di tipo 2 e l'infarto miocardico.

L'approccio fenomico è a oggi possibile grazie a una serie di strumenti tecnologici e computazionali:

- la disponibilità di tecnologie per la fenotipizzazione su larga scala che aumenta costantemente di anno in anno e con costi sempre più contenuti;
- lo sviluppo di metodi analitici e bioinformatici che consentono di sfruttare dati ad alta dimensionalità (elevato numero di campioni e variabili) in maniera sempre più semplice e rapida;
- la disponibilità di modelli dinamici che legano i diversi livelli biologici (dai geni alla cellula agli organi fino all'intero organismo).

Nell'approccio di sistema si inserisce la formazione per processi: una graduale conoscenza di sistemi diversi a complessità crescente (dal cellulare, all'apparato, all'organismo) fino alla loro integrazione a livello sia fisiologico, come già in larga misura avviene, sia fisiopatologico e clinico attraverso l'utilizzo della modellizzazione matematica.

Nel processo formativo la modalità di integrazione di questi processi potrà essere attuata con simulazione attraverso sistemi informatici in grado di proporre situazioni cliniche che generano situazioni, contesti e problemi a complessità crescente, fino alla riproduzione e all'analisi pragmatica delle condizioni più frequenti, di quelle più ricche di snodi decisionali, che necessitano di una più alta densità di competenze, di quelle risultate nell'esperienza clinica a maggiore rischio di errore. Non sfugge che questo approccio renderà necessario un forte impegno di raccolta e analisi di dati provenienti da Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali e da Piattaforme Cliniche dedicate, peraltro possibile e già in corso per le diverse problematiche da parte di grandi Società scientifiche cliniche. La formazione, quindi, dovrà sottolineare l'importanza dello studio approfondito del paziente onde raccogliere il più ampio numero di elementi utili per la caratterizzazione dei diversi problemi e dei diversi contesti.

La formazione condotta nell'ottica della complessità e con le metodologie a essa connesse dovrà strutturalmente affrontare anche le problematiche del rischio clinico, che si estendono trasversalmente a tutto il campo clinico. La strutturazione analitica degli elementi clinici da raccogliere, la loro utilizzazione per individuare il percorso più appropriato e l'attenzione alla disponibilità di risorse anche nell'ottica della *Health Technology Assessment* rappresentano elementi utili e importanti per l'insegnamento, per addestrare il medico a raccogliere ed elaborare le informazioni neces-

sarie a gestire il rischio clinico e costituiscono un legame ideale molto leggibile con l'insegnamento per processi, in cui i diversi elementi della complessità possono e devono trovare voce e spazio. Da quanto illustrato in precedenza emerge la valorizzazione della comunicazione nell'ambito della Medicina Narrativa (rapporto medico-paziente), ma anche nell'interfaccia con i familiari e con gli altri professionisti. La gestione del paziente complesso prevede l'interazione medicina ospedaliera-medicina del territorio, così come la necessità di confrontarsi con specialisti di settore con i quali il medico del futuro dovrà essere in grado di tenere un colloquio funzionale al percorso del singolo paziente. Così pure la gestione del rischio clinico, con la valutazione dell'errore (e la sua gestione), la stima del bilancio rischio-beneficio e la valorizzazione dell'utilità di un determinato percorso assistenziale per uno specifico paziente, rappresenta un elemento costitutivo essenziale della formazione per la complessità.

Si configurano, quindi, nella figura del medico del futuro (o meglio del presente, perché la complessità dei malati è già una realtà) tre elementi formativi:

- il primo, più tecnico, garantito dalla "*Systems Medicine* per la complessità": una formazione per processi e un'integrazione nell'ambito di una visione olistica (che rappresenta il target formativo – si veda anche nel Capitolo 4);
- il secondo, più umanistico: l'acquisizione dello strumento comunicativo come elemento di una nuova professionalità da spendere nella pratica clinica, con l'obiettivo di ottenere la migliore compliance da parte del paziente (e quindi la sensazione di "sentirsi curato") e una crescita formativa continua attraverso l'interazione con i colleghi;
- il terzo, quello più "economico-gestionale": la stima dell'errore, la sua gestione e soprattutto la sua prevenzione.

## La ricerca mirata a inserire nella formazione i temi della complessità in medicina

Affinché la futura classe medica arrivi a possedere le necessarie competenze per una valutazione olistica del malato complesso è necessario prevedere a livello accademico un'adeguata formazione, come per esempio viene portato avanti dal prestigioso *Royal College of Physician and Surgeons of Canada*, che suggerisce un articolato progetto didattico noto come CanMEDS, basato su ricerche empiriche, nel quale vengono descritte le conoscenze, le competenze e le abilità che i futuri specialisti medici devono raggiungere per garantire al paziente le migliori cure (Figura 7.3).

Questo progetto didattico è articolato in 6 punti chiave:

- il medico deve essere in grado di agire come un vero e proprio consulente, fornendo cure mediche etiche e centrate sul paziente; a tale scopo è fondamentale che vengano adeguatamente sviluppate **competenze/tecniche di comunicazione** nella relazione medico-paziente. La consulenza deve prevedere la condivisione



**Figura 7.3** Come diventare un medico esperto (*Royal College of Physician and Surgeons of Canada*).

in forma scritta e ben documentata di tutte le raccomandazioni necessarie che potrebbero essere utili ad altri operatori sanitari. Il comportamento etico del medico deve prevedere una valutazione delle priorità d'intervento in base alle necessità dei pazienti e dei differenti problemi a essi connessi, ivi comprese le cure compassionevoli. Infine, la professionalità del medico deve prevedere una conoscenza approfondita anche degli aspetti etico-legali;

- il medico deve seguire programmi di aggiornamento e formazione continua per migliorare le proprie competenze e abilità nella pratica clinica. Lo specialista deve applicare tutte le proprie conoscenze cliniche, socio-comportamentali pertinenti la propria specialità, attuando un programma personalizzato che gli consenta di mantenere un aggiornamento costante per ottimizzare le competenze professionali acquisite, integrando le migliori evidenze disponibili e le migliori pratiche ("best practices"), contribuendo al miglioramento della qualità delle cure;
- il medico deve effettuare una valutazione completa, appropriata ed esaustiva del paziente. Il primo passo di questo percorso è identificare ed esplorare insieme al paziente la sua storia clinica, condividendo con lo stesso eventuali sue preferenze in funzione delle strategie di cura da adottare, selezionando così le metodiche di indagine e le cure più appropriate, sia sotto il profilo di efficacia sia sotto quello etico;
- il medico deve essere in grado di effettuare in modo efficace interventi sia preventivi sia terapeutici. Per realizzare questo obiettivo il medico deve realizzare un efficace piano di gestione del paziente anche in collaborazione con la famiglia dello stesso, passo fondamentale per garantire l'appropriatezza e la tempestività nell'applicazione degli interventi. Tutte le terapie devono prevedere il consenso informato,

in particolare per quanto riguarda le cure effettuate sul paziente terminale;

- il medico, oltre alle proprie competenze diagnostiche e terapeutiche, deve sviluppare adeguate capacità in ambito procedurale. Una conoscenza approfondita relativa all'utilizzo di tali procedure consente di garantire un'ottimizzazione in termini di efficacia, appropriatezza e tempestività delle cure, assicurandosi sempre di ottenere il consenso informato. Il medico deve infine predisporre, per tutte le procedure eseguite, un adeguato programma di follow-up;
- il medico deve lavorare da professionista all'interno di un team multidisciplinare per ottenere un elevato livello trasversale di competenze. Il medico attraverso un'attenta autovalutazione delle proprie abilità specifiche deve avere un approccio olistico al paziente, in sinergia con tutte le altre possibili figure professionali necessarie, per arrivare a definire una cura personalizzata e ottimale. Anche in questo caso "in squadra" con i colleghi deve essere effettuato un costante e adeguato programma di follow-up.

### La formazione per processi

La capacità di gestione ampia dei problemi medici presuppone un medico la cui formazione sia assai consapevole dei processi e attenta alla loro applicazione. Solo così, conoscendo tutte le fasi dell'iter diagnostico e terapeutico in cui si muove il suo paziente, il medico sarà in grado di guidarlo correttamente, realizzando concretamente l'equazione fra tempo di relazione e tempo di cura, ponendo le basi per quella medicina personalizzata di cui è realizzata, anche se non compiutamente, la sola definizione, e che sulle linee portanti della *Systems Medicine* può condurre a una "superconvergenza" integrativa dei diversi elementi, anagrafici, demografici

e di salute, che costituiscono le caratteristiche dinamiche individuali di salute delle singole persone.

Nell'insegnamento dei processi è previsto il ricorso al *team learning* con infermieri e/o altri professionisti della sanità. Si tratta probabilmente dell'aspetto più critico tra quelli da introdurre in un nuovo modello. Il punto di partenza è l'*analisi dei processi*, sia quelli rappresentati da casi clinici sia quelli dei servizi, per cui siano stati raccolti dati qualitativi e quantitativi. In questo modo si possono misurare i livelli di errore (quelli compiuti e quelli per i quali vi sono rischi elevati), i livelli di successo (tenendo conto che in uno scenario dominato dalle malattie croniche il livello di successo si parametrizza in modo diverso rispetto alla medicina dell'acuzie) e si pongono le basi per una formazione individuale e di gruppo adeguata per insegnare ad affrontare processi di elevata complessità.

La simulazione medica, in particolare quella complessa *hi-tech*, rappresenta uno strumento in grado di supportare efficacemente la formazione in particolare in questo settore, in cui l'obiettivo dichiarato è la crescita della "squadra" in condizioni difficili e complesse, la cui riproduzione in simulazione è agevole, graduabile e riproducibile.

Certamente questo implica la costruzione di modelli sempre più evoluti, attraverso i supporti più avanzati, in modo che le informazioni provenienti da fonti diverse possano integrarsi e costituire un elemento di guida per il medico nell'atto di decidere la strategia di cura migliore.

Pertanto, nella metodologia avanzata di formazione, l'analisi della complessità e l'approccio per problemi complessi e per processi rappresentano la sfida alla medicina del mondo reale che, lontana dall'ormai infrequente realizzarsi di condizioni morbose con unica malattia, presenta regolarmente condizioni complesse la cui comprensione si avvia a creare una ridefinizione tassonomica vera e propria.



## 8. Ipotesi per una gestione sostenibile della complessità; analisi economica

Sistema Sanitario e *P4/Systems Medicine*: una proposta concreta di integrazione operativa.

### **Systems Medicine e malato complesso**

Il nostro approccio all'assistenza sanitaria sta subendo un radicale cambiamento. Questo fenomeno è predittivo di un nuovo modello di assistenza sanitaria, comunemente conosciuto come medicina di sistema o "*Systems Medicine*", e ha implicazioni di ampia portata per tutti i soggetti interessati, dai singoli cittadini europei ai responsabili istituzionali delle politiche regionali ed europee. Per raggiungere questo obiettivo bisogna posizionare i singoli cittadini al centro del processo dell'assistenza sanitaria. Senza la partecipazione dei cittadini, disposti a condividere le loro informazioni personali, non possono essere sviluppate le basi scientifiche e tecnologiche della medicina personalizzata. Sostenere la partecipazione a livello cittadino nel contesto dell'assistenza sanitaria richiederà sforzi simili anche per garantire la partecipazione degli altri *stakeholder*.

### **Definizioni**

La medicina di sistema può essere definita come una personalizzazione dell'assistenza sanitaria in

grado di conciliare le differenze individuali per quanto possibile in tutte le fasi del processo, dalla prevenzione attraverso la diagnosi e il trattamento al follow-up. "Medicina personalizzata o della precisione" è un termine alternativo che vuole indagare gli elementi specifici responsabili della patologia in un dato individuo in un momento specifico. Il termine comprende l'utilizzo di strumenti per la stratificazione e prende in considerazione la miriade di fattori che possono influenzare lo sviluppo della malattia in un dato individuo, tra cui non solo i fattori genetici e biologici, ma anche le influenze ambientali e legate allo stile di vita. Si può sostenere che l'obiettivo principale della personalizzazione è riconoscere la posizione dei pazienti e dei cittadini al centro del sistema, non solo come destinatari di assistenza, ma come partecipanti attivi nel processo. Così, il futuro della medicina potrebbe essere meglio definito come personalizzato, predittivo, preventivo e partecipativo, una visione conosciuta come medicina P4. *In questo capitolo cercheremo di delineare un possibile approccio alla gestione del malato complesso in un'ottica di medicina di sistema (Systems Medicine). Partiremo da un'analisi del contesto attuale di gestione del malato complesso, per proporre un possibile modello di presa in carico attraverso una piattaforma di cure integrate.*

## Il malato complesso

Il modello dell'individuo malato che più comunemente contraddistingue il nostro secolo è non tanto l'individuo affetto da un'unica e definita malattia, acuta e risolubile nel breve-medio termine, quanto piuttosto un malato cronico, affetto da più patologie incidenti contemporaneamente, in cui il fenotipo clinico risultante è determinato e influenzato non solo da fattori biologici (malattia-specifici), ma anche da determinanti non biologici (*status* sociofamiliare, economico, ambientale, accessibilità alle cure ecc.), che interagiscono fra loro e con i fattori malattia-specifici in maniera dinamica a delineare la tipologia del "malato complesso". L'approccio assistenziale nei confronti delle patologie cronico-degenerative si realizza, secondo il livello di complessità, nella gestione territoriale, nel ricovero ospedaliero (quando la patologia necessita di un setting appropriato di assistenza secondaria/terziaria) e/o nella gestione condivisa fra territorio e ospedale, spesso a scapito della continuità, dell'appropriatezza e della qualità di vita del paziente e dei suoi *caregivers*.

I più recenti Piani Nazionali e Regionali hanno sempre più evidenziato la necessità di una maggiore appropriatezza di utilizzo delle risorse e di efficacia delle cure. In questo ambito è stata affrontata, anche se in modo non sistematico, la problematica della gestione dei malati complessi. Cerchiamo di muoverci nell'attuale sistema per cercare di comprendere come si può identificare, in base ad alcuni parametri che spiegheremo, il "popolo" dei malati complessi e come, nel breve periodo, si possa cercare tramite la loro identificazione di giungere a una semplificazione gestionale, e forse, a dei risparmi di risorse.

Obiettivi nella gestione della complessità dovrebbero essere: il miglioramento del percorso del malato (aspetto organizzativo) e il miglioramento

dell'approccio clinico al malato (aspetto medico-assistenziale). L'incremento delle patologie croniche e complesse dovrebbe innanzitutto essere fronteggiato con l'attivazione dei servizi territoriali sanitari e sociosanitari, quali l'assistenza domiciliare integrata, che permettano di ridurre il rischio di scompenso e quindi di ricovero. I reparti di Medicina Interna, e non solo, continuano a essere, infatti, luogo abituale di ricovero per pazienti anziani, e non, con polipatologia. Tali pazienti, se monitorati e quindi sottoposti a una diagnostica efficiente e tempestiva, potrebbero essere gestiti in regime territoriale piuttosto che con ricovero o con ricoveri brevi e non ripetuti. Un'azione meglio coordinata tra ospedale e strutture sanitarie territoriali, soprattutto nella fase pre-ricovero o precoce post-dimissioni di soggetti principalmente, ma non necessariamente, anziani con polipatologia e politerapia, può concorrere a mantenere il più a lungo possibile la stabilizzazione clinica ottenuta con l'ospedalizzazione e a ridurre i ricoveri ripetuti.

In secondo luogo l'organizzazione del percorso di tali pazienti, nell'ambito dei reparti, dovrebbe essere razionalizzata in modo da abbattere le giornate di degenza e, quando possibile, da evitare il ripetersi dei ricoveri tramite un migliore grado di coordinamento delle cure, garantendo continuità delle informazioni e delle cure e completa comunicazione alla dimissione.

Il principale svantaggio economico si determina, infatti, perché spesso il malato complesso implica un impegno prolungato e spesso ripetuto dei posti letto, il ripetersi di esami diagnostici, il sovrapporsi di terapie non perfettamente coordinate ecc. difficilmente associate a un rimborso vantaggioso delle prestazioni.

Infatti, la carenza della pronta disponibilità di adeguate informazioni diagnostico-terapeutiche soprattutto in soggetti dai ripetuti ricoveri ospe-

dalieri e che assumono molteplici farmaci determina l'amplificazione e la ripetizione di prestazioni diagnostiche con ricadute economiche per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

### Un "approccio di sistema" al malato complesso

Nel tentativo di sviluppare un approccio di sistema al problema della complessità in medicina crediamo che innanzitutto sia necessario poter identificare la popolazione dei malati complessi per poterne analizzare le caratteristiche e quindi per poter delineare schemi e percorsi gestionali appropriati. Dobbiamo quindi identificare alcuni parametri che caratterizzano il "malato complesso".

Una prima caratteristica rilevante dei malati complessi in base alla logica e ai risultati ottenuti in letteratura e in un sistema dove la Medicina Territoriale è debole come il nostro è rappresentata dai ricoveri ripetuti. Questi sono definiti come quei ricoveri ordinari, in acuzie, a carico del SSN che hanno luogo nello stesso presidio, con stessa Macro Categoria (MDC) e in un intervallo temporale di 0-30 giorni dalla dimissione del precedente ricovero. I dati della letteratura suggeriscono che la percentuale di ricoveri ripetuti sia rilevante nei reparti di Medicina Interna: 13,2% nei 30 giorni; 17,9% nei 3 mesi; 41% nei 9-11 mesi. Altro elemento importante è la pluripatologia nei ricoveri ripetuti nell'arco dei 9-12 mesi successivi. Questo dato indica, tra l'altro, che tali pazienti necessitano un follow-up individualizzato al fine di evitare il ripetersi dell'ospedalizzazione. E ancora, le "dimissioni difficili" possono essere un altro indicatore di complessità. I pazienti complessi, ricoverati generalmente presso le Unità Operative di Medicina Interna o Geriatria o in reparti specialistici medico-chirurgici, ricevono cure che, se non determinano la guarigione, possono richiedere lunghi periodi di

ricovero per una stabilizzazione sufficiente a garantire un rientro a domicilio in sicurezza.

Alcuni ricercatori hanno effettuato uno studio per valutare la complessità sanitaria, socioassistenziale e di utilizzo delle risorse ospedaliere da parte dei pazienti ricoverati nel reparto di Medicina per acuti dell'Ospedale S. Spirito di Roma. I dati riguardano il primo trimestre del 2005 e 259 ricoveri, di cui il 75,3% relativo a pazienti con età superiore ai 65 anni. Sul totale dei ricoveri nell'arco dell'anno, il 41,7% è rappresentato da ricoveri ripetuti. Per la maggior parte dei pazienti l'accesso avviene tramite Pronto Soccorso senza richiesta del medico. Le patologie, desunte dalla diagnosi di accettazione del Pronto Soccorso che più spesso sono state causa di ricovero ripetuto, sono febbre (11,6%), dispnea (11,0%) e dolore toracico (5%). Le principali diagnosi alla dimissione, classificate in base ai DRG, sono state le patologie riguardanti l'apparato cardiocircolatorio, in particolare scompenso cardiaco (9,3%), e l'apparato respiratorio, con insufficienza respiratoria (6%) e broncopneumite (4,4%). La maggior parte dei pazienti ha avuto alla dimissione diagnosi di pluripatologia. Inoltre, dall'analisi statistica svolta dagli autori, la percentuale di pazienti con tre o più patologie è risultata significativamente più elevata nel gruppo con ricoveri ripetuti piuttosto che nel gruppo con un solo ricovero. Il 67% dei pazienti ha avuto una dimissione ordinaria al proprio domicilio (con il 6,6% in dimissione protetta), il 24% è stato trasferito in altra sede (post-acuzie e reparti riabilitativi), l'8,2% è deceduto. Gli autori non analizzano eventuali dimissioni difficili.

### Analisi del malato complesso nella Regione Lazio

Proviamo però ad analizzare la possibile complessità a 360° dividendo l'ipotetica popolazione dei malati complessi per fasce di età: i pediatrici (0-14), le

**Tabella 8.1** Totale ricoveri ripetuti nell'anno solare 2010, Regione Lazio, divisi per classi di età

Classe di età	Anno 2010
0-14	3901
15-44	10.659
45-64	10.445
65-74	8128
75-84	8637
> 84	2949
<b>Totale</b>	<b>44.719</b>

fasce intermedie (malati acuti) 15-44 e 45-64 e gli anziani > 65 anni. Per tali malati, a fini esemplificativi andiamo ad analizzare i ricoveri ripetuti facendo riferimento ai dati dell'ASP per la Regione Lazio nel 2010.

I ricoveri in acuzie ordinari nella Regione Lazio per il 2010 presi in considerazione sono 545.632. Tra questi quelli ripetuti sono stati 44.719 (8,2%), quelli con almeno 3 ricoveri nell'anno 9793 (1,8%), di cui 6166 con 3 ricoveri ripetuti e 3627 con più di 3 ricoveri (*Tabella 8.1*).

Dei 44.719 ricoveri ripetuti, il 38% avviene entro 30 giorni dal primo ricovero, il 56% entro 60 giorni, il 68% entro 90 giorni, il 76% entro 120. Nella *Tabella 8.2* è riportato come indice di complessità il peso relativo APR DRG (Metodologia APPRO). Tale peso è un indice sintetico che esprime l'assorbimento di risorse di un determinato ricovero rispetto al complesso dei ricoveri considerati. In tale sistema a ogni sottoclasse di severità di un determinato raggruppamento è assegnato un peso relativo.

Il numero di pazienti a cui risultano associati ricoveri ripetuti nella Regione Lazio nel 2010 sono stati 33.997, con un numero medio di ricoveri ripetuti pari a 2,3. I pazienti con almeno 3 ricoveri sono stati 5959 (18%). Abbiamo quindi suddiviso il numero di pazienti con ricoveri ripetuti nell'arco

**Tabella 8.2** Complessità dei ricoveri: n. ricoveri ripetuti per classe di età e peso medio APR

Classe di età	N	Media peso APR
0-14	3901	0,8681966
15-44	10.659	0,7170368
45-64	10.444	0,9475375
65-74	8128	1,049389
75-84	8638	1,007814
> 84	2949	0,8897717
<b>Totale</b>	<b>44.719</b>	<b>0,9120237</b>

**Tabella 8.3** Numero di ricoveri ripetuti (pazienti) per fasce di età e per numero di ricoveri ripetuti. Regione Lazio 2010

Classe di età	2	3	4	5	Totale
0-14	2377	372	90	82	2921
15-44	6641	920	276	210	8047
45-64	6321	881	281	226	7709
65-74	5110	782	191	122	6205
75-84	5551	865	202	97	6715
> 84	2038	268	67	27	2400
<b>Totale</b>	<b>28.038</b>	<b>4088</b>	<b>1107</b>	<b>764</b>	<b>33.997</b>

dell'anno per fasce di età e per numero di ricoveri ripetuti (*Tabella 8.3*). Si può notare che i ricoveri ripetuti risultano in maggior numero nelle classi 15-44 e 45-64, perché i ricoveri complessivi considerati fanno riferimento anche a DRG chirurgici e a episodi di ricovero che non hanno a che fare con la "complessità".

Rispetto alle patologie causa dei ricoveri ripetuti, la maggior parte è rappresentata da problematiche cardiologiche, polmonari e respiratorie, urinarie e cerebrali (*Tabella 8.4*). Complessivamente queste patologie motivano circa il 34% dei ricoveri ripetuti.

Se poi dettagliamo ulteriormente l'analisi guardando ai dati divisi per fasce di età notiamo che

**Tabella 8.4** N. dimissioni per DRG tra i ricoveri ripetuti. Regione Lazio, Anno 2010

DRG	Descrizione	Freq.	Freq. in % sul totale
127	Insufficienza cardiaca e shock	2592	0,056
87	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	1235	0,027
139	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca senza CC	822	0,018
202	Cirrosi e epatite alcolica	788	0,018
332	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età > 17 anni senza CC	718	0,016
316	Insufficienza renale	640	0,014
273	Malattie maggiori della pelle senza CC	578	0,013
125	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata	456	0,010
130	Malattie vascolari periferiche con CC	441	0,010
138	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca con CC	437	0,010
558	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore	403	0,009
88	Malattia polmonare cronica ostruttiva	378	0,0085
143	Dolore toracico	353	0,008
144	Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio con CC	337	0,0075
479	Altri interventi sul sistema cardiovascolare senza CC	330	0,0074
12	Malattie degenerative del sistema nervoso	319	0,0071
26	Convulsioni e cefalea età < 18 anni	313	0,007
552	Altro impianto di pacemaker cardiaco permanente senza diagnosi cardiovascolare maggiore	301	0,007
249	Assistenza riabilitativa per malattie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	255	0,006
131	Malattie vascolari periferiche senza CC	250	0,006
124	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi complicata	215	0,005
132	Aterosclerosi con CC	215	0,005
271	Ulcere della pelle	154	0,004
133	Aterosclerosi senza CC	150	0,0034
98	Bronchite e asma, età < 18 anni	133	0,003
15	Attacco ischemico transitorio e occlusioni precerebrali	132	0,003
211	Interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, età > 17 anni senza CC	132	0,003
397	Disturbi della coagulazione	118	0,003
563	Convulsioni, età > 17 anni senza CC 17	117	0,003
298	Disturbi della nutrizione e miscelanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni	115	0,003
551	Impianto di pacemaker cardiaco permanente con diagnosi cardiovascolare maggiore o di defibrillatore automatico (AICD) o di generatore di impulsi	112	0,0025
121	Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto e complicanze maggiori, dimessi vivi	109	0,0024

*(continua)*

**Tabella 8.4** N. dimissioni per DRG tra i ricoveri ripetuti. Regione Lazio, Anno 2010 (continua)

DRG	Descrizione	Freq.	Freq. in % sul totale
142	Sincope e collasso senza CC	109	0,0024
113	Amputazione per disturbi circolatori eccetto amputazione arto superiore e dita piede	95	0,002
246	Artropatie non specifiche	87	0,002
321	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni senza CC	85	0,002
91	Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni	71	0,0016
296	Disturbi della nutrizione e miscelanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni con CC	71	0,0016
118	Sostituzione di pacemaker cardiaco	70	0,0016
320	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni con CC	67	0,0015
81	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età < 18 anni	66	0,0015
301	Malattie endocrine senza CC	66	0,0015
300	Malattie endocrine con CC	65	0,0015
562	Convulsioni, età > 17 anni con CC 20	65	0,0015
17	Malattie cerebrovascolari aspecifiche senza CC	63	0,0014
114	Amputazione arto superiore e dita piede per malattie apparato circolatorio	57	0,0013
13	Sclerosi multipla e atassia cerebellare	56	0,0013
565	Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita > 96 ore	49	0,0011
523	Abuso o dipendenza da alcool/farmaci senza terapia riabilitativa senza CC	46	0,0010
92	Malattia polmonare interstiziale con CC	44	0,0010
577	Inserzione di stent carotideo *	44	0,0010
322	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età < 18 anni	42	0,0001
			0,33164

per quanto riguarda la principale causa di ripetizione dei ricoveri, che è l'insufficienza cardiaca e shock, questa risulta la prima causa e l'edema polmonare e l'insufficienza respiratoria la seconda e la terza causa per le classi più anziane (65-74, 75-84 e oltre 84). Per i più anziani (84+) seguono quindi insufficienza renale, malattie polmonari e aritmie. Per la classe 75-84 seguono aritmie, insufficienza renale, altri problemi cardiovascolari e problemi polmonari. Per le classi di età inferiore, invece, la prima causa risulta essere diversa e in particolare la cirrosi e l'epatite alcolica risultano la principale causa per la classe 45-64 seguita da problematiche renali e relative alle vie urinarie,

dall'insufficienza cardiaca e shock e quindi dalle malattie maggiori della pelle, dall'aritmia e da malattie cardiovascolari; per la classe 15-44 la prima causa è rappresentata da problematiche renali e urinarie, malattie maggiori della pelle, problematiche di aritmia. Infine, per i pazienti pediatrici la prima causa risulta essere convulsioni e cefalea, bronchite e asma, disturbi della nutrizione e disturbi della coagulazione.

Altro parametro rilevante, nell'identificazione dei malati complessi, è rappresentato dalle dimissioni difficili. La dimissione difficile è, quindi, generalmente definita come una dimissione ritardata perché nel rispetto della continuità terapeutica assi-

**Tabella 8.5** Numero di dimissioni\* con giornate oltre il valore soglia per DRG tra i ricoveri ripetuti. Anno 2010

DRG	Descrizione	N
127	Insufficienza cardiaca e shock	110
125	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata	56
139	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca senza CC	46
202	Cirrosi e epatite alcolica	39
249	Assistenza riabilitativa per malattie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	37
87	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	33
26	Convulsioni e cefalea età < 18 anni	24
138	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca con CC	20
88	Malattia polmonare cronica ostruttiva	19
144	Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio con CC	19
316	Insufficienza renale	18
298	Disturbi della nutrizione e miscelanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni	18
81	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età < 18 anni	15

\* Sono riportati solo i DRG cui corrispondono un numero di dimissioni  $\geq 15$ .

stenziale necessita di “un consumo di risorse economiche, umane e organizzative che vanno oltre le potenzialità del paziente e dei suoi familiari”. La *Tabella 8.5* mostra come, associati anche ai DRG maggiormente “responsabili” di ricoveri ripetuti, vi siano anche episodi di dimissioni difficili. I ricoveri con dimissioni difficili sono qui interpretati come ricoveri le cui giornate di degenza sono “oltre soglia” dove per “soglia” s’intende le giornate di degenza previste per uno specifico DRG.

Come possiamo notare presentano degenze oltre il valore soglia il 22% dei ricoveri per infezioni e infiammazioni respiratorie in pazienti con età inferiore ai 18 anni, il 16% dei ricoveri per disturbi della nutrizione, il 13% dei ricoveri per malattie cardiovascolari, il 7% dei ricoveri per convulsioni e cefalea in pazienti con età inferiore ai 18 anni, circa il 5% dei ricoveri ripetuti dovuti a insufficienza cardiaca e shock, per cirrosi ed epatite alcolica, per malattia polmonare cronica ostruttiva, per aritmia e problemi circolatori, il 3% dei rico-

veri dovuti a edema polmonare e insufficienza respiratoria e per insufficienza renale.

Nella *Tabella 8.6* sono riportati i DRG associati ai ricoveri ripetuti 3 volte e di rilevanza per la complessità. Sul totale di 6166 ricoveri ripetuti 3 volte, 3289 (53% circa) sono relativi a patologie collegate con la complessità.

Nella *Tabella 8.7* sono riportati i DRG associati ai ricoveri ripetuti più di 3 volte e di patologie riconducibili alla complessità. Sul totale di 3627, 1998 (55%) sono ricoveri per patologie riconducibili alla complessità.

Complessivamente, quindi, sui 9793 ricoveri ripetuti almeno 3 volte il 54% potrebbe essere riconducibile a cause di complessità.

Andando a valutare poi il peso medio APR DRG per i ricoveri ripetuti almeno 3 volte e attribuibili alla complessità si nota che il peso medio è pari a circa 0,7 e quindi inferiore alla media dei pesi del totale dei ricoveri ripetuti, sempre con riferimento al 2010. Questo può attribuirsi al fatto che stiamo

**Tabella 8.6 DRG associati ai ricoveri ripetuti 3 volte**

DRG	Descrizione	Freq.
127	Insufficienza cardiaca e shock	464
241	Malattie del tessuto connettivo senza CC	249
87	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	248
202	Cirrosi e epatite alcolica	159
273	Malattie maggiori della pelle senza CC	137
240	Malattie del tessuto connettivo con CC	122
332	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età > 17 anni senza CC	102
130	Malattie vascolari periferiche con CC	100
139	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca senza CC	99
316	Insufficienza renale	94
179	Malattie infiammatorie dell'intestino	71
208	Malattie delle vie biliari senza CC	66
144	Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio con CC	66
138	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca con CC	66
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	60
88	Malattia polmonare cronica ostruttiva	60
26	Convulsioni e cefalea età < 18 anni	59
183	Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età > 17 anni senza CC	52
333	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età < 18 anni	44
143	Dolore toracico	44
125	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata	44
324	Calcolosi urinaria senza CC	43
204	Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	43
89	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC	43
131	Malattie vascolari periferiche senza CC	42
207	Malattie delle vie biliari con CC	39
574	Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	37
552	Altro impianto di pacemaker cardiaco permanente senza diagnosi cardiovascolare maggiore	35
395	Anomalie dei globuli rossi, età > 17 anni	35
140	Angina pectoris	34
132	Aterosclerosi con CC	30
272	Malattie maggiori della pelle con CC	28
331	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età > 17 anni con CC	27
271	Ulcere della pelle	27

(continua)

**Tabella 8.6 DRG associati ai ricoveri ripetuti 3 volte** (continua)

DRG	Descrizione	Freq.
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	26
133	Aterosclerosi senza CC	26
124	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi complicata	24
79	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni con CC	24
145	Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio senza CC	22
299	Difetti congeniti del metabolismo	21
85	Versamento pleurico con CC	20
184	Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età < 18 anni	19
113	Amputazione per disturbi circolatori eccetto amputazione arto superiore e dita piede	18
563	Convulsioni, età > 17 anni senza CC 17	17
182	Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età >17 anni con CC	15
321	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni senza CC	15
326	Segni e sintomi relativi a rene e vie urinarie, età > 17 anni senza CC	13
297	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni senza CC	13
141	Sincope e collasso con CC	13
134	Ipertensione	13
298	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni	13
81	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età < 18 anni	12
562	Convulsioni, età > 17 anni con CC 20	12
98	Bronchite e asma, età < 18 anni	11
80	Infezioni e infiammazioni respiratorie, età > 17 anni senza CC	10
294	Diabete età > 35 anni	9
322	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età < 18 anni	8
320	Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni con CC	7
283	Malattie minori della pelle con CC	7
246	Artropatie non specifiche	7
90	Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC	6
93	Malattia polmonare interstiziale senza CC	5
91	Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni	5
296	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni con CC	4
97	Bronchite e asma, età > 17 anni senza CC	2
96	Bronchite e asma, età > 17 anni con CC	2
<b>Totale</b>		<b>6166</b>

**Tabella 8.7 DRG associati ai ricoveri ripetuti più di 3 volte**

DRG	Descrizione	N.
332	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età > 17 anni senza CC	424
241	Malattie del tessuto connettivo senza CC	312
127	Insufficienza cardiaca e shock	184
240	Malattie del tessuto connettivo con CC	167
273	Malattie maggiori della pelle senza CC	138
202	Cirrosi e epatite alcolica	124
87	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	116
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	90
130	Malattie vascolari periferiche con CC	73
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC	55
333	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età < 18 anni	42
271	Ulcere della pelle	33
26	Convulsioni e cefalea età < 18 anni	30
272	Malattie maggiori della pelle con CC	30
207	Malattie delle vie biliari con CC	29
139	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca senza CC	27
331	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età > 17 anni con CC	22
131	Malattie vascolari periferiche senza CC	19
204	Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne	16
208	Malattie delle vie biliari senza CC	16
138	Aritmia e alterazioni della conduzione cardiaca con CC	14
140	Angina pectoris	12
132	Aterosclerosi con CC	11
133	Aterosclerosi senza CC	7
134	Ipertensione	7
<b>Totale</b>		<b>3627</b>

considerando essenzialmente ricoveri medici escludendo quelli chirurgici, che sono quelli cui viene associata, nella logica dei pesi APR DRG, la maggiore “intensità” di assistenza.

I pesi APR DRG non sembrano, quindi, degli indicatori corretti di “complessità”.

Abbiamo analizzato, poi, le informazioni relative alle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) ri-

ferite alle classi dei ricoveri ripetuti almeno 3 volte e riconducibili a cause di complessità nell’intento di identificare percorsi di complessità che si manifestino con maggiore frequenza. Quando parliamo di “percorsi” intendiamo l’associarsi di più patologie concomitanti che appunto rendono i pazienti complessi.

Purtroppo le informazioni ricavate dalle SDO

non hanno permesso di identificare degli specifici e ben determinati percorsi di complessità probabilmente per il modo in cui le informazioni riportate nelle SDO sono mirate essenzialmente a definire con maggiore precisione possibile il gruppo omogeneo di diagnosi a cui è attribuibile un paziente/ricovero e non a identificare l'eventuale complessità.

### Proposte di gestione innovativa del malato complesso

La gestione del paziente complesso, per la sua stessa natura, richiede uno sforzo di integrazione, multidisciplinarietà e continuità. Questo approccio non è sembrato finora incidere sui fattori di successo dell'assistenza, ovvero il coinvolgimento del paziente e dei suoi *caregivers*, responsabilizzazione degli operatori e dei livelli di cura non solo sul singolo atto assistenziale, ma agli esiti complessivi e alla sostenibilità economica delle proprie scelte, incentivazione delle strutture all'eccellenza, valutazione e monitoraggio degli esiti delle attività. Altri fattori ostativi a un tale approccio sono rappresentati dall'uso dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), che coprono prestazioni (così come i DRG si occupano di diagnosi di dimissione) e non incentivano logiche di *continuum* assistenziale, né di pacchetti di cura, all'interno dei quali valorizzare l'appropriatezza e, ancora di più, l'outcome di salute. A tali lacune non sembra finora aver dato risposta il sistema di accreditamento e/o di certificazione all'eccellenza. Tale limite riguarda ancora di più gli aspetti remunerativi, che si presentano frammentari e non sempre paragonabili tra le Regioni e che spesso penalizzano e frustrano le strutture e gli operatori più innovativi e appassionati.

La disponibilità di strumenti innovativi ad alta tecnologia per la gestione territoriale del malato

complesso divengono dunque di fondamentale importanza, non solo per la raccolta e organizzazione multilivello dei dati, ma anche per la loro integrazione e analisi di tipo bioinformatico a elevata complessità e per l'uso ottimizzato che ne può derivare in ambito assistenziale e di salute pubblica in generale. Gli approcci a elevata componente tecnologica tesi alla gestione del paziente complesso sono riconosciuti come priorità a livello globale, rappresentando un presidio in grado di garantire l'efficienza e la sostenibilità della continuità di cura; per questo motivo sono uno dei *leit motiv* dell'appena lanciata *European Innovation Partnership*. Sono componenti strutturali e funzionali di queste piattaforme: a) sperimentazione clinica; b) database per uso clinico e di ricerca – ivi compreso l'*Electronic Health Record* (EHR); c) biobanca dedicata; d) capacità di generare "*high throughput information*" (*transcriptomics, proteomics, metabolomics* ecc.); e) capacità di effettuare analisi di tipo "*Systems Biology*"; f) *Network Analysis*; g) Bioinformatica; h) *Information and Communication Technology* (ICT) ivi compresi sensori e device ad alta tecnologia; i) l'approccio *patient centered empowered* in contesto etico e di conformità alle *Good Clinical Practice*.

L'attenzione viene posta sul coinvolgimento diretto del medico di medicina generale e sul ruolo essenziale giocato dal paziente stesso ("*patient empowered*") in tutti i processi connessi all'assistenza. La possibilità di accedere a dati fedeli, completi e aggiornati sullo *status* istantaneo di ogni singolo paziente in qualsiasi fase del suo percorso di gestione sanitaria, garantirebbe un'ottimizzazione della gestione globale del paziente stesso. L'implementazione sul territorio di modelli di gestione innovativi ad alto contenuto tecnologico consentirebbe pertanto l'attuazione di interventi con ricadute dirette a livello di prevenzione, cura e riabilitazione.

Secondo questa nuova modalità di approccio di sistema, essenzialmente “*discovery driven*”, il fenotipo complesso viene di fatto determinato dalla somma delle comorbilità incidenti e dalla loro severità. Questo approccio “*bottom up*” implica necessariamente l’implementazione di una struttura di raccolta e gestione dei dati, biologici e clinici, che deve necessariamente avvalersi di sistemi standardizzati a elevatissima tecnologia. Dal punto di vista gestionale gli approcci di sistema necessitano, pertanto, dell’implementazione sul territorio di piattaforme multicomponenti ad alta tecnologia che possano raccogliere, integrare e analizzare nel setting di *primary care*, a un livello di complessità finora mai gestito.

### Quali sono le considerazioni tecnologiche per la medicina di sistema?

Una caratteristica della *Systems Medicine* è la sua capacità di integrare informazioni complesse provenienti da molteplici fonti di dati e generare un output utilizzabile per sostenere la salute dei singoli cittadini. Data la necessità di trattamento dei dati su larga scala che questo comporta, si può dire con sicurezza che la medicina personalizzata non esisterebbe senza tecnologie avanzate. Alle tecnologie cosiddette “omiche”, tra le quali genomica, epigenomica, proteomica, metabolomica, lipidomica, sarà richiesto di generare dati biologici attraverso l’accostamento di immagini e monitoraggi fisiologici. Tutte queste informazioni, insieme ai dati supplementari sulle esposizioni ambientali e stile di vita, per esempio, dovranno essere conservate e, soprattutto, integrate, analizzate e interpretate. Ciò richiederà soluzioni tecnologiche in grado di gestire una serie completa di dati biologici e di convertirli in un output significativo che determinerà le singole scelte di salute.

### Quale logica di allocazione delle risorse per la medicina di sistema?

La medicina di sistema dovrà tenere conto della scarsità di risorse e della necessità improrogabile dell’allocazione prioritaria delle risorse in maniera quanto più ottimale ed efficiente possibile. Essa tragherà il cambiamento dei sistemi sanitari, nel medio-lungo periodo, verso logiche di sostenibilità e di creazione di “valore” (rapporto costo/outcome) per il cittadino-paziente. Tale trasformazione sarà possibile agendo sulla cultura, sullo sviluppo organizzativo e, in particolare, sullo sviluppo di sistemi di gestione delle risorse integrati e orientati ai problemi di salute e non più alla sola e puntuale erogazione dei singoli servizi di cura.

Tuttavia, sebbene le priorità epidemiologiche del Sistema salute sembrino piuttosto chiare e condivise a livello internazionale, non altrettanto chiari risultano i costi associati alle diverse modalità di gestione delle malattie e, ancora meno, i ritorni di salute sugli investimenti effettuati.

A fronte di risorse limitate per la gestione di una domanda di salute in continua crescita vi è una necessità improrogabile non solo di ridurre sprechi, ma di massimizzare il valore generato dal Sistema salute e dalle sue singole componenti in maniera integrata. In un’epoca di risorse scarse è pertanto doveroso porsi domande di “valore”, chiedendosi se, per esempio, tutti i servizi assistenziali debbano essere parimente garantiti anche a discapito della loro qualità; se alcuni gruppi di popolazione (es. anziani fragili) debbano essere, più di altri, tutelati; se e come le disuguaglianze geografiche nello stato di salute della popolazione vadano gestite e contenute ecc.

La logica dei **budget per programmi di cura** (cosiddetto *Programme Budgeting*), approccio di analisi e strumento per il supporto alle decisioni in funzione del fabbisogno di salute, permetterà agli

attuali modelli di allocazione delle risorse di imparare a rispondere alle odierne esigenze di efficacia, efficienza ed equità dei sistemi sanitari a oggi non più corrisposte dai sistemi in uso.

Esemplare, in tal senso, è l'esperienza dei colleghi anglosassoni del *National Health Service* (NHS) nella gestione integrata del malato e delle risorse assorbite attraverso l'applicazione capillare della metodologia del *Programme Budgeting Marginal Analysis* (PBMA). Tale strumento, dal carattere multidisciplinare tanto economico-programmatico quanto clinico-gestionale, permette di stimare la spesa inglese per la gestione totale di oltre 23 macrocategorie di patologia, e relative sottocategorie, per oltre 107 miliardi di sterline di budget totale. I dati più recenti (2010/2011) riportano tra i programmi di cura a maggiore assorbimento di risorse i tumori (5,81 miliardi di sterline); problemi cardiocircolatori (11,91 miliardi di sterline) e di salute mentale (7,72 miliardi di sterline).

Tale rilevazione, agevolata non solo dalla disponibilità di flussi informativi all'interno del NHS ma anche da strumenti che ne favoriscono la divulgazione e la fruibilità dei dati, permette dunque di promuovere la riorganizzazione dei servizi, la definizione di Linee guida e altre azioni di miglioramento in una logica di *benchmarking* tra i diversi setting assistenziali, tra cluster di popolazioni, tra decisori e professionisti responsabili delle cure. I budget di programma permettono, inoltre, di essere di volta in volta ridefiniti sulla base dei bisogni programmatici e operativi, non solo in termini di patologie (Classificazione Internazionale delle Patologie, ICD, e relative MacroCategorie, MDC), ma anche in termini di gruppi di popolazione (anziani, donne e bambini ecc.) o di età, solo per citare alcuni esempi.

Tali strumenti rappresenteranno i presupposti per lo sviluppo di una medicina personalizzata che sappia calcolare la capacità produttiva e le risorse

assorbite dai problemi di salute, che si sappia confrontare con valori ottimali e orienti le scelte future sulla base dei dovuti interventi di miglioramento. La gestione proattiva delle diagnosi per malati con insufficienza cardiaca cronica, integrata dalla divulgazione di Linee guida nazionali da parte del NICE inglese definite a partire dalla raccolta di queste evidenze costo-beneficio, rappresenta uno dei numerosi casi pratici di potenziale vantaggio derivante dal cambiamento della logica di allocazione delle risorse (es. riduzione del numero di ricoveri in emergenza).

L'applicazione della medicina di sistema dovrà, pertanto, fondare le radici del suo sviluppo su un più adeguato modello di allocazione delle risorse che non potrà prescindere dalle fondamentali valutazioni di costo-opportunità e di analisi marginale nel consumo delle risorse, al fine di garantire tanto investimenti sostenibili – con ritorni incisivi in termini di salute –, quanto disinvestimenti efficaci volti a liberare le risorse non ottimizzate e ricollocarle su scelte a maggiore valore aggiunto.

**Modelli di rimborso.** I rimborsi legati alla medicina personalizzata rappresentano una questione complessa. Sebbene molti prevedano una riduzione della spesa sanitaria attraverso l'utilizzo razionale di terapie mirate, il costo previsto per l'introduzione su larga scala di raccolta di dati come i profili "omici", biomarcatori e dati di "imaging" accanto a informazioni contestuali sulle esposizioni ambientali ecc., sarà enorme. La questione, quindi, è il modo in cui determinare il rapporto costo-beneficio per personalizzare la medicina nel suo complesso. Forse ancora più importante è come calcolare i costi a lungo termine e risparmiare per un sistema inteso a essere **preventivo** piuttosto che semplicemente reattivo.

Una domanda urgente per la medicina personalizzata è se i modelli di rimborso possano essere sviluppati per supportare la prevenzione a lungo

termine e le strategie di trattamento precoci. Per esempio, sarà possibile prendere in considerazione non solo le riduzioni a lungo termine del ricovero ospedaliero o le terapie di tumori agli ultimi stadi, ma anche i contributi pensionistici, la produttività ecc.? Questo può richiedere qualche riconsiderazione di ciò che costituisce la prestazione, come per esempio i “non-eventi” per le misure di prevenzione. Nella ricerca di benefici a lungo termine, di investimenti a breve termine, i modelli di rimborso potrebbero anche avere bisogno di superare notevoli ostacoli politici.

La complessità del problema è aggravata in Europa dalle differenze regionali e culturali che influenzano le procedure di *Health Technology Assessment* (HTA). Anche se l’HTA tiene già conto di fattori diversi al di là delle revisioni sistematiche e dell’analisi economica, l’accesso ai dati attraverso i confini nazionali potrebbe ostacolare un’adeguata analisi su scala europea. La proprietà dei dati, l’accesso transfrontaliero e la privacy sono tutti aspetti che potrebbero influenzare la nostra capacità di sviluppare modelli di HTA realizzabili in tutta Europa.

La priorità dei finanziamenti continuerà a essere un problema per l’attuazione dello sviluppo e il consolidamento della medicina personalizzata. Una sfida fondamentale sarà quella di garantire investimenti adeguati nella prevenzione, nella diagnosi precoce e nel monitoraggio per sostenere future riduzioni della spesa sanitaria o migliorare lo stato di salute a parità di costo. Allo stesso modo, i modelli dovranno tenere sempre più conto del rapporto costi-benefici, piuttosto che concentrarsi su singole malattie e il loro trattamento. Gli approcci alle malattie rare, dove un gran numero di classificazioni delle malattie coinvolge piccoli gruppi di individui affetti, sono destinate a diventare più ampiamente applicabili in medicina personalizzata, allo stesso modo con cui malattie comuni possono essere riclassificate in

sottotipi più precisi che interessino piccoli gruppi di individui. Come è stato trovato nelle malattie rare, i piccoli numeri di pazienti affetti da sottotipi di patologie “*pathway* specifici”, stanno a significare che il ritorno economico degli investimenti effettuati per la ricerca sia probabilmente basso, insieme a un ridotto incentivo finanziario per gli investimenti da parte dell’industria. I modelli di rimborso, infine, dovranno tenere conto non solo del rapporto costi-efficacia, ma anche delle considerazioni etiche e sociali.

### Professione medica

Le richieste che guideranno lo sviluppo tecnologico nel campo della medicina personalizzata attualmente provengono principalmente dalla professione medica. Qualunque siano le potenzialità offerte dai progressi tecnologici, se il lavoro giornaliero dei medici non viene osservato dal punto di vista dei benefici che può apportare è improbabile che ci siano dei vantaggi. I medici clinici attendono delle informazioni che possano essere fornite rapidamente e in un formato che indichi un chiaro flusso di azioni. Inoltre, la tecnologia deve aiutarli a fornire risposte semplici che vadano incontro alle preoccupazioni dei pazienti sulle malattie future, le possibilità terapeutiche e le possibilità di prevenzione. I medici si aspettano di poter integrare informazioni provenienti da più fonti, tra le quali approcci di tipo “omico” e di “imaging”, supportati da algoritmi sempre più raffinati volti a giustificare la scelta di un piano di azione adeguato per ogni singolo paziente.

La medicina di sistema avrà implicazioni differenti per i diversi *stakeholders* durante il suo sviluppo e la sua attuazione. I medici saranno chiamati a prendere decisioni sulla base di complesse informazioni biologiche, ambientali e riguardanti lo stile di vita; scienziati e tecnici dovranno interagire

e comprendere le esigenze dei medici responsabili della cura del paziente; ai cittadini sarà offerta l'opportunità senza precedenti di assumersi la responsabilità per la propria salute attraverso un monitoraggio attivo, misure di prevenzione e scelta, anche diretta, del trattamento. In ogni caso, i soggetti interessati dovranno essere dotati delle competenze necessarie per partecipare pienamente al futuro della medicina di sistema.

### Multidisciplinarietà e oltre

La visione a lungo termine per la medicina personalizzata, concettualmente, potrebbe comprendere una completa riorganizzazione del sistema sanitario. La professione medica, per esempio, potrebbe allontanarsi dalla specializzazione legata ai singoli organi e muoversi verso approcci basati su

più sistemi. La cura del paziente potrebbe coinvolgere specialisti in assistenza sanitaria personalizzata, che interagiscano con team multidisciplinari (incluse le scienze sociali e della comunicazione), e di supporto decisionale. In molti casi, si tratterà anche di condividere lo spazio fisico in cui si massimizzano le opportunità di interazioni estemporanee e le risorse condivise. Così, per ottenere la multidisciplinarietà come primo passo verso un futuro interdisciplinare potrebbero essere necessari investimenti in infrastrutture adeguate. Parallelamente, saranno necessari ulteriori sforzi per sostenere la carriera dei futuri professionisti inter- e multidisciplinari. Dovrà essere previsto, per esempio, lo stanziamento delle risorse per garantire la sostenibilità nel caso in cui giovani professionisti siano attratti da una carriera nel campo della *Systems Medicine*.



## Bibliografia

- Barber JB, Gibson SJ. Treatment of chronic non-malignant pain in the elderly. *Drug safety* 2009; 32: 457-71
- Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, Underhill L, Dotts A, Ravensdale D, Salivaras S. The expanded chronic care model: An integration of concepts and strategies from Population Health Promotion and the Chronic Care Model. *Healthcare Quarterly* 2003; 7: 73-82
- Becchi MA, Beelli F, Clarizio M, Carulli N. Characteristics of patients admitted to a Division of Internal Medicine. Is Hospital the best setting of care. *Annali Italiani di Medicina Interna* 2005; 20: 233-44
- Boccia S. Personalized health care: the hope beyond the hype. *Italian Journal of Public Health* 2012; 9: e8688-1
- Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Medicine* 2011; 3: 43
- Boyd CM, Vollenweider D, Puhan MA. Informing evidence-based decision-making for patients with comorbidity: availability of necessary information in clinical trials for chronic diseases. *PLoS One* 2012; 7: e41601
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-33
- Brilleman SL, Purdy S, Salisbury C, et al. Implications of comorbidity for primary care costs in the UK: a retrospective observational study. *Br J Gen Pract* 2013; 63: 274-82
- Brilleman SL, Salisbury C. Comparing measures of multimorbidity to predict outcomes in primary care: a cross sectional study. *Fam Pract* 2013; 30: 172-8
- Charon R. The narrative road to empathy. In: Spiro H, Curnen MGM, Peschel E. *Empathy and the Practice of Medicine*. New Haven, Conn: Yale University Press 1993, pp. 147-59
- Chernof BA, Sherman SE, Lanto AB, et al. Health habit counseling amidst competing demands: effects of patient health habits and visit characteristics. *Med Care* 1999; 37:738-47
- Department of Health 2012. <http://www.dh.gov.uk/programmebudgeting>. Ultima consultazione: settembre 2013
- Donaldson C. *Credit crunch health care Bristol: The Policy Press*, 2011
- Druss BG, Marcus SC, Olfson M, et al. Comparing "The national economic burden of five chronic conditions. *Health Aff (Millwood)* 2001; 20: 233-41
- EU Commission. *The future of health care and care for the elderly: guaranteeing accessibility, quality and financial viability*. Information section, the employment and social affairs directorate general of the European Commission. 2001
- Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1330-4
- Fortin M, Soubhi H, Hudon C, et al. Multimorbidity's many challenges. *BMJ* 2007; 334: 1016-7
- García-Olmos L, Salvador CH, Alberquilla Á, et al. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice. *PLoS One* 2012; 7: e32141
- Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, et al. Causes and consequences of comorbidity: A review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 661-74
- Glasgow RE, Dryfoos J, Ruggiero L, et al. Quality of life and associated characteristics in a large sample of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 562-7
- Glynn LG, Valderas JM, Healy P, et al. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract* 2011; 28: 516-23
- Gray JAM. *How to build healthcare systems*. Oxford: Oxford Press 2011

- Guidelines on "Management of dyslipidaemias". European Society of Cardiology, 2011
- Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 1417-22
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74
- Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 184-7
- Jha AK, Perlin JB, Kizer KW, Dudley RA. Effect of the transformation of the Veterans Affairs Health Care System on the quality of care. *N Engl J Med* 2003; 348: 2218-27
- Krein SL, Heisler M, Piette JD, et al. The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management. *Diabetes Care* 2005; 28: 65-70
- Kriegsman DMW, Deeg DJH, Stalman WAB. Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 55-65
- Laux G, Kuehlein T, Rosemann T, Szecsenyi J. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project. *BMC Health Services Research* 2008; 8: 14-21
- Linee Guida per l'Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica. SNLG 2012
- Maddigan SL, Feeny DH, Johnson JA. Health-related quality of life deficits associated with diabetes and comorbidities in a Canadian National Population Health Survey. *Qual Life Res* 2005; 14: 1311-20
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Aging Research Reviews* 2011; 430-9
- Marengoni A, Nobili A, Pirali C, et al. Comparison of Disease Clusters in Two Elderly Populations Hospitalized in 2008 and 2010. *Gerontology* 2013 Jan 25. [Epub ahead of print]
- Mazzucco W, Ricciardi W, Boccia S. Addressing the gap between genetics knowledge and clinical practice: a pilot study to implement genetics education among physicians in Italy. *Italian Journal of Public Health* 2012; 9: e8673
- Mercadante S, Amadori D, Apolone G, et al. Raccomandazioni per la gestione del breakthroughcancerpain (BTcP). *Rivista Italiana Cure Palliative* 2010; 1: 17-23
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851-8
- Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 597-602
- Nuyen J, Schellevis FG, Satariano WA, et al. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 1274-84
- Partnership for Solutions. *Chronic Conditions: Making the Case for Ongoing Care*: Robert Wood Johnson Foundation, 2002
- Pearson B, Skelly R, Wileman D, Masud T. Unplanned readmission to hospital: a comparison of the views of general practitioners and hospital staff. *Age Ageing* 2002; 31: 141-3
- Raffaelli W. Gli oppiacei nella terapia del dolore. In *Quaderni ASRI. AUSL Rimini – Servizi Sanitario Regionale Emilia Romagna* 2007; 106 (dicembre)
- Rijken M, Bekkema N, Boeckxstaens P, et al. Chronic Disease Management Programmes: an adequate response to patients' needs? *Health Expect* 2012
- Schäfer I, von Leitner EC, Schön G, et al. Multimorbidity Patterns in the Elderly: A New Approach of Disease Clustering Identifies Complex Interrelations between Chronic Conditions. *PLoS ONE* 2010; 12: e15941

- Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 26
- Sona A, Maggiani G, Astengo M, et al. Determinants of recourse to hospital treatment in the elderly. *European Journal of Public Health* 2011; 22: 76-80
- Standard Italiani per la cura del diabete mellito tipo 2. AMD-SID, 2011
- Tiraterra F, Pignatelli V, Placido A, Pietroiusti A. Comorbidità e ricoveri ripetuti in medicina Interna. *Giornale di Gerontologia* 2008; 56: 187-90
- Topol E. *The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care*. New York: Basic Books 2012; 303
- Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract* 2008; 1: 28-32
- Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health* 2011; 11: 101
- Van den Bussche H, Schön G, Kolonko T, et al. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity - Results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatrics* 2011; 11: 54
- Van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006; 18: 550-1
- Ware JE. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston, Massachusetts, The Health Institute, New England Medical Center, 1993
- Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004; 3: 179-96
- World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants*. 2010
- World Health Organization. *NCD Country Profiles*. 2011
- World Health Organization. *Global Health Observatory*. 2012. <http://www.who.int/gho/countries/ita.pdf>. Ultima consultazione: settembre 2013
- World Health Organization. *Global Health Observatory*. 2013. [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends\\_text/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/). Ultima consultazione: settembre 2013
- Zacharin G. *Clinical Lectures Delivered before the Students of the Imperial Moscow University*, 5th edition. Translated by Rovinsky A. Boston, Dannell and Upham. 1899





